

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: **OLMEDO SAMPERIO, MARIA**
D.N.I./PASAPORTE: ******9978A**

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 24/06/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **SANTIAGO MORENO GUILLEN** // .

Sobre el siguiente tema: **NEOPLASIAS NO DEFINITORIAS DE SIDA EN PACIENTES VIH**

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de **(no apto, aprobado, notable y sobresaliente)**: **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, 24 de Junio de 2019

EL PRESIDENTE



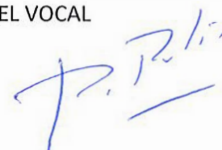
Fdo.: ALFREDO CARRATO MENA
GARCIA

EL SECRETARIO



Fdo.: MARÍA EULALIA VALENCIA ORTEGA

EL VOCAL

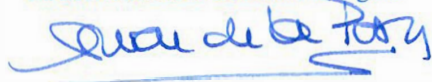


Fdo.: RAFAEL RUBIO

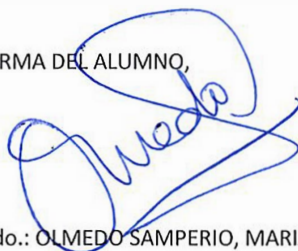
Con fecha 24 de Junio de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada



FIRMA DEL ALUMNO,



Fdo.: OLMEDO SAMPERIO, MARIA

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
Y TRANSFERENCIA

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **OLMEDO SAMPERIO, MARIA**, el día 24 de junio de 2019, titulada, **NEOPLASIAS NO DEFINITORIAS DE SIDA EN PACIENTES VIH** para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA

F. Javier de la Mata de la Mata

Documento fechado y firmado digitalmente

Copia por e-mail a:


Doctorando: OLMEDO SAMPERIO, MARIA

Secretario del Tribunal: MARIA EULALIA VALENCIA ORTEGA

Director/a de Tesis: SANTIAGO MORENO GUILLEN //

Código Seguro De Verificación:	KN2pEJRVMt0P9/Q6smkwIQ==	Estado	Fecha y hora
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	31/07/2019 00:07:30
Observaciones		Página	33/45
Url De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/KN2pEJRVMt0P9/Q6smkwIQ==		



Código Seguro De Verificación:	KN2pEJRVMt0P9/Q6smkwIQ==	Estado	Fecha y hora	
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	31/07/2019 00:07:30	
Observaciones		Página	34/45	
Url De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/KN2pEJRVMt0P9/Q6smkwIQ==			



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en Medicina

TUMORES NO DEFINITORIOS DE SIDA EN PACIENTES VIH

Tesis Doctoral presentada por

MARIA OLMEDO SAMPERIO

Director:

DR. SANTIAGO MORENO GUILLÉN

Alcalá de Henares, 2018

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **NEOPLASIAS NO DEFINITORIAS DE SIDA EN PACIENTES VIH**, presentada por Dña. **MARÍA OLMEDO SAMPERIO**, bajo la dirección del Dr. D. Santiago Moreno Guillén, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 14 de marzo de 2019.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo



Universidad
de Alcalá

Don Santiago Moreno Guillén

CERTIFICA: Que el trabajo de investigación titulado "NEOPLASIAS NO DEFINITORIAS DE SIDA EN PACIENTES VIH", presentado por MARÍA OLMEDO SAMPERIO, se ha realizado bajo su dirección y supervisión y considera que reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para ser presentado como Tesis Doctoral, y defendida ante el Tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Madrid a once de marzo de 2019.

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser una combinación de las letras 'S' y 'M' entrelazadas.

AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar esta tesis doctoral a todas aquellas personas que han estado a mi lado durante todo este tiempo.

En primer lugar, me gustaría mostrar mi gratitud a mi director de tesis el doctor Santiago Moreno Guillén, por su confianza puesta en mí desde el principio, por su dedicación, su orientación y sus valiosos consejos, que han hecho que este trabajo saliera adelante.

De forma especial quiero agradecer a mis padres su cariño y apoyo constante, en especial a mi madre, por insistir en que empezase la tesis siendo residente. Gracias también por enseñarme que con esfuerzo y trabajo diario, no hay ningún sueño que no se pueda alcanzar. También, quiero expresar mi gratitud a mis hermanos por su apoyo de forma incondicional.

Muchas gracias a mi marido por éstos últimos años de tesis, por apoyarme cuando me desesperaba, por su paciencia y por recordarme que “la tecnología es mi amiga”.

Mi gratitud también para el resto de mi familia y amigos por sus ánimos incesantes, en especial a mis amigas médicos, en concreto a Cristina Diez Romero.

No me puedo olvidar de dar las gracias a Jose María Bellón, por ayudarme a resolver dudas estadísticas, y hacerme sentir más tranquila cuando realizaba mis labores con STATA.

Y por último, quiero agradecer a todos los pacientes que han participado, de forma altruista y desinteresada, en proyectos de investigación.

ÍNDICE

ÍNDICE	0
I. INTRODUCCIÓN	1
1.IMPORTANCIA DEL VIH	2
2.EVENTOS NO DEFINITORIOS DE SIDA	5
3.TUMORES NO DEFINITORIOS DE SIDA	13
3.1. TNDS vs neoplasias SIDA	13
3.2. Epidemiología	14
3.3. Factores de riesgo – Etiopatogenia.....	19
3.4.Descripción de los distintos tipos de TNDS.....	26
II.JUSTIFICACION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS	37
1. JUSTIFICACION:	38
2. OBJETIVOS	40
III. MATERIAL Y MÉTODOS	41
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	42
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	42
3. VARIABLES RECOGIDAS EN CoRIS	42
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
IV. RESULTADOS.....	47
1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	48
2. ASPECTOS GLOBALES DE LOS TNDS.....	50
2.1. Frecuencia de las neoplasias.....	50
2.2. Variables relacionadas con la aparición de TNDS.	52

2.3. Mortalidad por TNDS	56
3. DESARROLLO DE TIPOS PARTICULARES DE TNDS.....	60
3.1. Hepatocarcinoma.....	60
3.2. Cáncer de pulmón.....	63
3.3. Cáncer anal.....	67
3.4. Cáncer de útero.....	70
3.5. Linfoma de Hodgkin	73
4 .COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL	74
5. EFECTO DE UNA INTERVENCIÓN: EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE TNDS AL AUMENTAR EL RECuento DE CD4.....	79
V. DISCUSIÓN.....	81
1. Incidencia de neoplasias	83
2. Factores de riesgo asociados.....	83
3. Mortalidad asociada.....	84
4. Estudio particular de los TNDS más frecuentes	84
a.Hepatocarcinoma.....	84
b.Pulmón	85
c.Ano	87
d.Útero.....	87
e.Linfoma de Hodgkin.....	87
5. Comparación con la población general.....	88
6. Efecto de la evolución del recuento de CD4 tras el inicio de TAR sobre la incidencia de TNDS.....	89
VI. CONCLUSIONES	91
VII. BIBLIOGRAFÍA	93

I. INTRODUCCIÓN

1.IMPORTANCIA DEL VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo uno de los más graves problemas de salud pública del mundo.

AFECTACION POR VIH MUNDIAL

Según la OMS(1), desde el inicio de la epidemia, casi 78 millones de personas se han visto afectadas por el virus y alrededor de 39 millones han muerto a causa del mismo. Globalmente, 36,7 millones [30,8–42,9 millones] de personas estaban viviendo con VIH a finales del año 2016 y solo en ese año 1,8 millones de personas [1,6-2,1 millones] fueron nuevas infecciones. Se estima que un 0,8 % de los adultos entre 15-49 años en todo el mundo viven con VIH. La distribución varía según los países y regiones. África Sub-sahariana permanece severamente afectada con 1 de cada 20 adultos afectados por VIH y contando con el 71% de las personas con VIH de todo el mundo.

Tabla1. Epidemiología del VIH a nivel mundial, 2016: (1)

Número de personas con VIH	Total	36,7 millones [30,8 – 42,9 millones]
	Adultos	34,5 [28,8 – 40,2 millones]
	Mujeres (15+ años)	17,8 [15,4 – 20,3 millones]
	Niños (<15 años)	2,1 [1,7 – 2,6 millones]
Nuevas infecciones	Total	1,8 millones [1,6 – 2,1 millones]
	Adultos	1,7 [1,4 – 1,9 millones]
	Niños (<15 años)	160.000 [100.000 – 220 000]
Muertes relacionadas	Total	1,0 millones [830.000 – 1,2 millones]
	Adultos	89.000 [740.000–1,1 millones]
	Niños (<15 años)	120.000 [79.000–160.000]

AFECTACION POR VIH EN EUROPA

El número de personas diagnosticadas recientemente con VIH en Europa alcanzó su nivel más alto en 2016 desde que comenzaron las estadísticas, en dicho año, 160 mil personas contrajeron el VIH en los 53 países que constituyen la región europea para la Organización Mundial de la Salud (OMS), según datos del Centro Europeo para

la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC por su sigla en inglés). Alrededor del 80 por ciento de los casos se encontraban en Europa del Este. Este es el mayor número de casos registrado en un solo año.

Mientras los datos revelan cifras alarmantes, sobre todo en los países del éste, en la última década, al mismo tiempo, se ha observado una tendencia decreciente en otros países pertenecientes a la Unión Europea.

Tabla2. Epidemiología del VIH a nivel Union Europea:

	Zona OMS	Zona oeste	Zona centro	Zona este	Región unión europea
Países que reportan / Número de países	50/53 (51/53)	23/23	15/15	12/15 (13/15)	31/31
Número de nuevos diagnósticos	57.015 (160.453)	26.602	5.772	24.641 (128.079)	29.444
Ratio por 100.000 habitantes	7,7 (18.2)	6,2	2,9	22,1 (50,2)	5,9
Modo transmisión HSH	23,9%	41,3%	29,9%	3,7%	40,1%
Modo transmisión heterosexual	46,8%	32,9%	7,0%	66,4%	32,3%

MUERTES POR VIH EN ESPAÑA HASTA 2015

A pesar de que la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH ha mejorado mucho tras la introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA o TAR), ésta sigue siendo una enfermedad grave que no tiene curación.

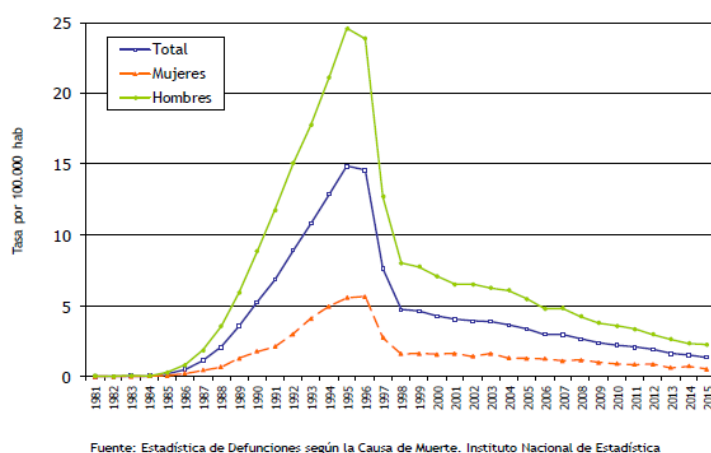
La monitorización de las muertes por VIH/SIDA es un indicador para evaluar la efectividad de los tratamientos antirretrovirales y las actividades de prevención dirigidas a la lucha contra la infección por el VIH. Según el Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (2), en el año 2015 se produjeron en España un total de 422.568 fallecimientos, de los cuales 633 (1,5 por 1.000) fueron por VIH/SIDA. De éstos, 513 (81,0%) se produjeron en hombres y 120 (19%) en mujeres. La tasa de mortalidad global por VIH/SIDA fue de 1,4 por 100.000 habitantes. La edad media de los fallecidos

por VIH/SIDA fue de 51,3 años (DE: 10,3), siendo superior en hombres (51,9 años; DE: 10,2) que en las mujeres (48,5; DE: 10) ($p < 0,05$).

Entre 1981 y 2015 se han producido en España un total de 58.162 fallecimientos por VIH/SIDA, 81,0% en hombres y 19,0% en mujeres. El número de defunciones alcanzó su máximo en el año 1995, con 5.857 muertes. A partir de este año, coincidiendo con la introducción del TAR, los fallecimientos disminuyeron de forma muy importante hasta 1998 (descenso del 68%) y desde 1999 el descenso ha sido más lento. Con respecto al año previo, el número de fallecimientos en 2015 se redujo un 9,6%.

A lo largo del periodo la tasa de mortalidad ha sido, de forma continuada, más alta en hombres que en mujeres.

Figura 1. Mortalidad global en personal con infección por VIH en España (1981-2015)



MORBILIDAD CAUSADA POR EL VIH

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad en 1996 y la profilaxis de las infecciones oportunistas han supuesto una disminución muy importante de la morbilidad asociada a la infección por el VIH(3).

El TAR se ha relacionado con una reducción de los ingresos hospitalarios por eventos relacionados con SIDA. En un informe previo de Díaz Franco (4) para la población infectada por VIH en España se ha encontrado que en los años 1996-2002 habían disminuido las hospitalizaciones por enfermedades definitorias de sida y se

observó un aumento progresivo de la frecuencia de admisiones por patologías no definitorias de SIDA. Dentro de las enfermedades definitorias de SIDA, las infecciones oportunistas (tuberculosis, neumonías bacterianas y la neumonía por *Pneumocystisjiroveci*) son los diagnósticos más frecuentes.

Debido al aumento de la supervivencia, en los últimos años han cobrado especial interés en los pacientes con infección por el VIH los eventos no definitorios de SIDA, y dentro de ellos los tumores no definitorios de SIDA (TNDS), que actualmente se asocian a una importante morbilidad, siendo ya en la actualidad una de las causas más frecuentes de muerte en esta población (5).

2. EVENTOS NO DEFINITORIOS DE SIDA

Los eventos no definitorios de SIDA (NAEs por sus siglas en inglés “*Non AIDS events*”) son diagnósticos clínicos que no se incluyen entre los eventos definitorios de SIDA según la clasificación de 1993 de “*US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) AIDS*”. Dentro de los NAEs se habla de SNAEs (“*Severe non AIDS events*”) cuando son tan severos que pueden ser potencialmente mortales, causar hospitalización prolongada, incapacidad persistente o se asocian con una morbilidad importante.

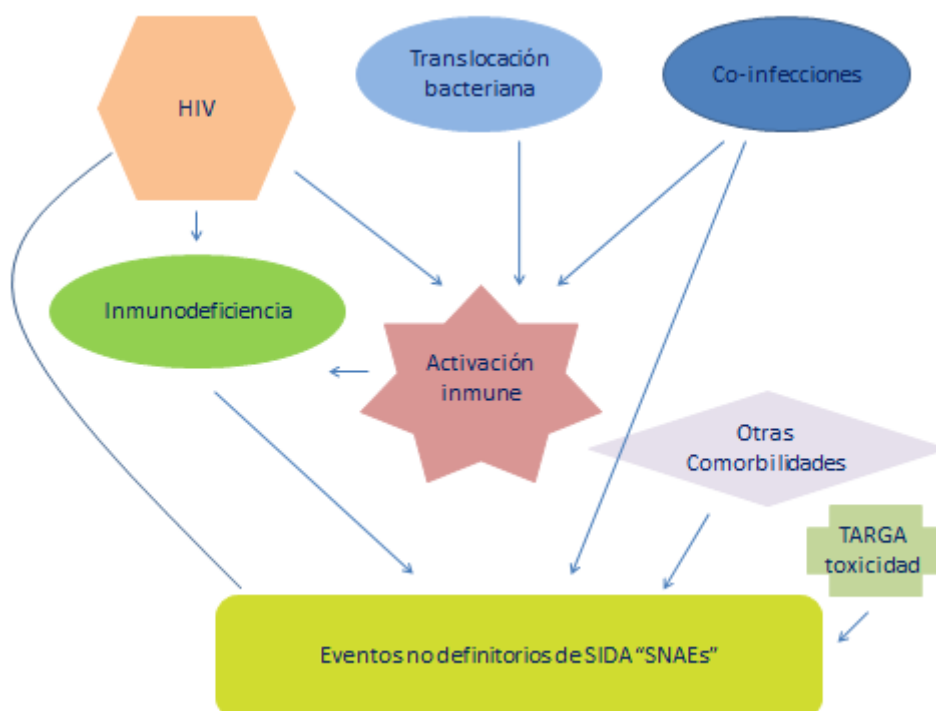
Los NAEs abarcan múltiples enfermedades que implican diferentes órganos: enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad hepática, enfermedad renal, tumores malignos no definitorios de sida (TNDS), diabetes, trastornos neuropsiquiátricos, enfermedad ósea, infecciones y fragilidad. La mayoría de los estudios incluyen a los eventos que involucran al sistema cardiovascular, enfermedad hepática y enfermedad renal en etapa terminal de las mismas, así como los TNDS. Otros estudios incluyen una gama aún más amplia de condiciones, tales como infecciones no relacionadas con el SIDA y eventos psiquiátricos.

Según una revisión realizada por Hsuet(6)la incidencia de SNAEs en pacientes tratados con TAR es de alrededor de 1 a 2 por cada 100 persona-años de seguimiento, pero puede ser de hasta el 60 por 100 persona-años de seguimiento, descrita en una cohorte de pacientes tratados previamente con virus resistentes a múltiples fármacos.

La patogenia de los SNAE es de hecho multifactorial y compleja. El efecto directo del VIH y de la inmunodeficiencia asociada, las comorbilidades y co-infecciones

subyacentes, la activación inmunológica con la inflamación asociada y la coagulopatía, así como las toxicidades del TARGA, son factores que pueden contribuir a su aparición.

Figura 2. Posibles factores de riesgo para la aparición de SNAEs(6)



La contribución relativa de TNDS, enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedad hepática y enfermedad renal en fase terminal a SNAEs varía entre los estudios debido a inconsistencias en la definición de SNAEs y las diferencias en las tasas de algunas co-morbilidades, como por ejemplo la coinfección por los virus de la hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC). En la mayoría de series, la suma de los TNDS, las enfermedades cardiovasculares y enfermedad hepática suponen más del 80% de SNAEs.(7, 8). De hecho, la incidencia de TNDS y las enfermedades cardiovasculares es de aproximadamente 2 veces mayor en los pacientes infectados por el VIH en la era delTAR en comparación con la población en general.

En cuanto a la mortalidad, losSNAEs tienen unamayor tasa de mortalidad que los eventos definitorios de SIDA en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral. En comparación con los pacientes que reciben TAR sin eventos, el riesgo de muerte se incrementa en 7 a 11 veces en aquellos con SNAEs y en4 a 5 veces en aquellos con SIDA. En algunos estudios (6),los pacientes con enfermedad hepática son los que presentan mayor mortalidad, seguidos de aquellos con enfermedad renal terminal,

TNDS y enfermedad cardiovascular, con una mortalidad estimada a los 12 meses de 39,7, 32,7, 29,5 y 6,1%, respectivamente.

A continuación, revisamos las principales características de los NAE que con mayor frecuencia sufren los pacientes con infección por VIH a pesar del tratamiento antirretroviral adecuado.

Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en la población general. También son una causa importante de muerte en los pacientes con VIH.

En la población general, factores de riesgo bien establecidos para las enfermedades cardiovasculares son la falta de ejercicio, obesidad, el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, la edad avanzada, la dislipidemia y la resistencia a la insulina / intolerancia a la glucosa. Los individuos que desarrollan la enfermedad cardiovascular por lo general tienen múltiples de estos factores.

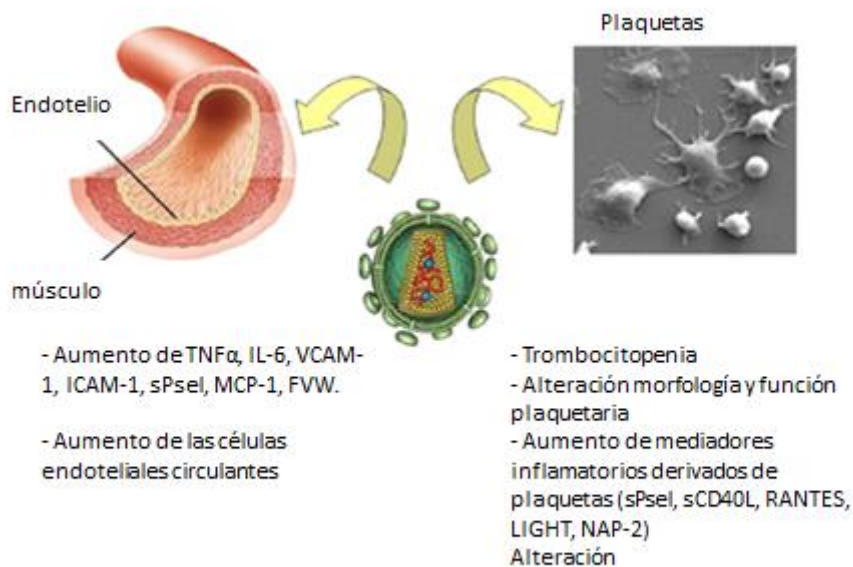
En la actualidad, estamos asistiendo a un aumento de la edad media de los pacientes con infección por VIH, debido al aumento de la supervivencia proporcionado por el TAR. El análisis de los datos de 2 grandes cohortes de pacientes (9)mostró, además, que los pacientes con infección por VIH tienen una prevalencia significativamente mayor de tabaquismo, mayores cifras de C-LDL, mayor ratio de LDL-C/ HDL-C y mayores niveles de triglicéridos en suero que los sujetos no infectados, colocando así a estos pacientes infectados por el VIH en mayor riesgo de enfermedad cardiovascular(10).

Además de los efectos del envejecimiento y la mayor prevalencia de estos factores de riesgo, en el aumento de incidencia de enfermedades cardiovasculares entre los infectados por el VIH se han implicado otras variables como:

- La cascada inflamatoria y activación endotelial y plaquetaria precipitada por la replicación del VIH(11, 12), que podrían contribuir a la formación de placas de ateroma (13) (Figura 3).
- Efectos adversos de varios agentes antirretrovirales
- Mayores tasas de infección por el virus de hepatitis C (VHC) (14)

- Aumento de consumo de tabaco y otras drogas.
- Se ha sugerido que la reconstitución inmune puede ser responsable en parte del aumento del riesgo de la enfermedad coronaria.
- La inmunodepresión en sí también se ha postulado como probable causa de alteración cardiovascular (15).

Figura 3. Activación endotelial y plaquetaria precipitada por la replicación del VIH (12)



En general, los individuos infectados por el VIH tienen tasas dos veces mayores de infarto de miocardio que pacientes no infectados. Más aún, el 10,9 % de los pacientes infectados por VIH presentan alteraciones electrocardiográficas, independientemente del tiempo en el que hayan recibido TARGA y estando asintomáticos a nivel cardiológico.

En relación al TAR, se ha detectado que por cada año de exposición a inhibidores de la proteasa hay entre un 15%-16% de aumento en la tasa relativa ajustada de infarto de miocardio; este riesgo está más claramente asociado con el uso de indinavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir y darunavir/ritonavir, y menos con atazanavir/ritonavir. Aunque algunos análisis han encontrado aumento de las tasas de infarto de miocardio en pacientes que toman abacavir(16) esto no está lo suficientemente aclarado en la literatura, habiendo sido publicados estudios donde no

demuestran dicha asociación(17). También se ha reportado una asociación débil con el uso de didanosina y zidovudina(18). Algunos estudios aportan un riesgo significativo de dislipemia inducida por diversos antirretrovirales(19).

Figura 4. Efectos del TARGA sobre el perfil lipídico: (19)

Currently Recommended First-Line Agents are in Bold				
Antiretroviral	Total Cholesterol	LDL-C	HDL-C	Triglycerides
PIs (boosted)				
Lopinavir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑↑↑
Atazanavir	↑	↔/↑	↔/↓	↔
Fosamprenavir	↑	↑	↔/↓	↑↑
Saquinavir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑
Darunavir	↑	↑	↔/↓	↑
Tipranavir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑↑↑
NNRTIs				
Efavirenz	↑	↑	↑	↑
Nevirapine	↑	↑	↑↑	↔/↑
NRTIs				↔/↑
Tenofovir	↔/↑	↔/↑	↔/↑	
Abacavir	↔/↑	↑	↑	↑
Lamivudine	↔	↔	↔	↔
Zidovudine	↑	↑	↑	↑↑
Stavudine	↑↑	↑↑	↑	↑↑
CCR5 Inhibitors				
Maraviroc	↔	↔	↔/↑	↔
Integrase Inhibitors				
Raltegravir	↔/↑	↔/↑	↔/↑	↔

En conclusión, muchos estudios muestran aumento de la frecuencia de los eventos cardiovasculares en pacientes con VIH en la era TAR(20, 21), pero también hay otros que lo contradicen(22). En cualquier caso, a pesar de la posibilidad de que el TAR aumente los eventos cardiovasculares, no hay duda de que debido a su beneficio, su uso esté aconsejado.(11)

Otras cardiomiopatías asociadas al VIH son la miocarditis, miocardiopatía dilatada y endocarditis. Todas ellas con descenso de su prevalencia en la era del TAR, posiblemente por el descenso de la replicación viral y la disminución de las infecciones. Hay controversia en si hay mayor prevalencia de disfunción diastólica, disfunción parasimpática, HTA y alargamiento del QT en paciente con infección por VIH.

Diabetes y síndrome metabólico

Con la disminución de la mortalidad de los pacientes, y por lo tanto aumento de envejecimiento de éstos, la prevalencia de la Diabetes mellitus (DM) ha aumentado en los pacientes con infección por VIH (23). Ésta se ve incrementada también por el uso de TAR. Un estudio publicó una tasa 4,6 veces mayor de prevalencia de diabetes entre los hombres infectados por el VIH recibiendo TARGA, comparado con pacientes seronegativos(24). También se han descrito pequeños aumentos de prevalencia en mujeres con exposición acumulada a inhibidores de la transcriptasa inversa(25) (NRTIs). La toxicidad mitocondrial puede explicar la asociación entre la diabetes y el uso de estavudina, zidovudina y didanosina(23). En un estudio reciente, con 6.195 pacientes Spagnuolo(26) evidenciaron un mayor riesgo de diabetes con el uso de estavudina, mientras que un menor riesgo de DM se asoció con el uso de emtricitabina, tenofovir, abacavir, efavirenz, nevirapina, atazanavir o darunavir. La resistencia a la insulina, por su parte, se ha asociado con el uso de inhibidores de la proteasa, en particular indinavir y ritonavir, en gran parte debido a la interferencia en la captación de glucosa dependiente de insulina.(24) Aunque un estudio evidenció mayor prevalencia de diabetes en pacientes infectados por VIH que no recibieron TAR(24), esto no se ha demostrado en otros estudios(27).

El síndrome metabólico, es decir la combinación de dislipidemia, la obesidad abdominal, la tensión arterial elevada y la resistencia a la insulina, se presenta entre un 17% -24% de los infectados por el VIH(28). El riesgo de desarrollar este síndrome se ha asociado con el aumento de la edad y al uso de inhibidores de la proteasa en particular lopinavir / ritonavir(24). Por su parte, el uso de estavudina o zidovudina en lugar de tenofovir o abacavir resulta en un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos, mientras que la nevirapina se asocia con menores alteraciones de los niveles de triglicéridos y de colesterol (HDL) comparados con efavirenz(18).

Enfermedad hepática

La hepatopatía es el evento no asociado a SIDA que más muerte produce en pacientes con infección por VIH. (29, 30). Son factores predictores de muerte asociada a enfermedad hepática la edad avanzada, el consumo de drogas intravenosas, la infección

por VHC y VHB, la disminución del recuento de CD4+ y el aumento de la replicación del VIH (31).

El TAR contribuye a la lesión hepática a través de la toxicidad mitocondrial debido a los NRTI (especialmente zalcitabina, didanosina y estavudina), por el síndrome de reconstitución inmune y por reacciones de hipersensibilidad. Pero estos fármacos se usan cada vez menos y la mayor mortalidad es debida a la cirrosis por VHC fundamentalmente. Sin embargo, la disminución de la inmunodepresión como consecuencia del TAR disminuye la progresión a fibrosis relacionada con el VHC, la incidencia de hepatocarcinoma y, por lo tanto, el riesgo de muerte.

Ha sido ampliamente demostrada la fibrosis acelerada que presentan los pacientes coinfectados por VIH/VHC, con el consiguiente aumento del riesgo de descompensación hepática y/o muerte por esta causa, respecto a la que presentan los pacientes mono infectados por VHC (18, 32). En contraste, un estudio reciente canadiense prospectivo con 726 pacientes encontró que la progresión a esteatosis hepática, la principal causa de enfermedad hepática tras el control de la infección por VHC, es más frecuente en mono infectados que coinfectados (33).

Enfermedad renal

Los factores de riesgo implicados en la insuficiencia renal asociada a la infección por VIH incluyen un recuento de CD4 + bajos, la supresión viral incompleta y los efectos adversos del TAR (34). Un estudio prospectivo monitorizado demostró que la exposición prolongada a Tenofovir, Indinavir, Atazanavir o Lopinavir / Ritonavir aumenta el riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica. (35) Aunque los datos de seguimiento son limitados, la nefrotoxicidad por Tenofovir (36), Atazanavir y Lopinavir / Ritonavir parecen ser reversibles (35).

Además de los previos, también influye tener asociados otros factores, como edad avanzada, función renal basal alterada previamente, uso de otros fármacos nefrotóxicos, diabetes, hipertensión y la infección por VHC.

Enfermedad ósea y déficit de vitamina D:

La prevalencia de osteopenia ha sido estimada en 6 veces superior y el de la osteoporosis casi 4 veces mayor en pacientes infectados por el VIH comparándolo con no infectados. (37) Existe evidencia de que el TAR exacerba la enfermedad ósea como demuestra el descenso de la densidad mineral ósea (DMO) tras su introducción. (38, 39). Un meta-análisis encontró que las probabilidades de presentar osteoporosis son 2,4 veces mayor en los pacientes que recibieron TAR comparándolos con pacientes naive. (37)

Los mecanismos propuestos para la enfermedad ósea incluyen, entre otros, toxicidad mitocondrial causada por NRTI, pérdidas de fosfato urinario inducidas por tenofovir o efavirenz, la disregulación de osteoblastos y osteoclastos por IP (40) y, de modo importante, la deficiencia de vitamina D, que afecta hasta un 42% -72% de las personas infectadas por el VIH. A su vez, entre los factores de riesgo para presentar déficit de vitamina D se incluye en el aumento de la edad y el tratamiento prolongado con tenofovir o efavirenz (40). La infección por VIH en sí misma puede aumentarla resorción ósea promoviendo la diferenciación de los osteoclastos a través de mecanismos directos del virus o indirectamente a través del aumento de niveles de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y de interleucina-6 (IL-6) (40).

Por último, son también más frecuentes en los pacientes con infección por VIH algunos factores de riesgo para la osteoporosis y osteopenia, tales como bajo peso corporal, el tabaquismo y el abuso del alcohol, glucocorticoides e hipogonadismo.

En cuanto a la asociación de la enfermedad ósea con medicamentos antirretrovirales, estudios clínicos demuestran que, entre los análogos de nucleósido, el tenofovir se asocia con una mayor pérdida de DMO que zidovudina o estavudina, los cuales a su vez causan una mayor pérdida de la densidad mineral ósea que Abacavir (41-43). Por su parte, un meta-análisis demostró que regímenes basados en IP se asocian a una mayor disminución de la densidad mineral ósea que los basados en NNRTI (39).

Como consecuencia de la mayor prevalencia de diversos factores de riesgo para enfermedad ósea, varios estudios han encontrado aumento significativo de las tasas de fracturas en hombres y mujeres infectados por el VIH, especialmente en personas mayores de 50 años (44, 45).

Fragilidad

Se define como la presencia de tres de los siguientes síntomas 1) La pérdida de peso no intencionada de por lo menos 10 libras; 2) El agotamiento (disminución de la capacidad para trabajar o fatiga persistente); 3) Menor capacidad para caminar; y 4) Menor actividad física. La prevalencia de fragilidad en individuos con 4 años de evolución de la infección por VIH es mayor que en pacientes con 10 años de envejecimiento natural. Esto no está explicado por la presencia de eventos definitorios de SIDA previos, ni por el tabaco ni por el consumo de otras drogas, pero si con el envejecimiento natural (18).

Otras enfermedades

Además de las expuestas, se ha observado la asociación entre la infección por VIH y otros NAEs, como:

- Trastornos neuropsiquiátricos: la tasa de demencia asociada al VIH es mayor en personas con menor nadir CD4 + y edad avanzada. (46, 47).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: la infección por VIH por si sola está asociada a mayor prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de hipertensión pulmonar.

Hipogonadismo: es común en los infectados por el VIH. Niveles bajos de testosterona, que afecta a un 6% -21 % de los hombres infectados por el VIH en la era del TAR, se asocian con una tasa baja de CD4+, pérdida de peso y el aumento de la edad.

3.TUMORES NO DEFINITORIOS DE SIDA

3.1. TNDS vs neoplasias definitorias de SIDA

Las neoplasias malignas son, en la actualidad, una de las principales causas de hospitalización y muerte en la población infectada por el VIH, como consecuencia del aumento en la esperanza de vida. Puede diagnosticarse un cáncer en el 25-40% de los

pacientes, y mientras que en las épocas previas al TARGA sólo el 10% de las muertes eran de origen tumoral, ahora lo son hasta el 30%, alcanzando tasas entre 1,1 y 1,8 por 1.000 pacientes/año de seguimiento.

Desde las primeras descripciones de la infección por el VIH, una serie de neoplasias indicativas de inmunodeficiencia celular como el sarcoma de Kaposi (SK) y los linfomas no Hodgkin (LNH), incluidos los linfomas cerebrales primarios, fueron consideradas criterio diagnóstico de SIDA. Desde 1993, también el carcinoma de cuello uterino forma parte de las enfermedades definitorias de sida. Este grupo constituyen los tumores definitorios de sida (TDS).

Por otro lado, de forma escasa durante los primeros años y con frecuencia creciente a partir de la introducción del TARGA, se han diagnosticado tumores que no siempre son indicativos de inmunodeficiencia y la mayoría de ellos no están relacionados con una infección viral. Estas neoplasias se comportan de forma más agresiva por la coexistencia de la infección por VIH y en algunos casos tienen una incidencia más elevada a la observada en la población no infectada por el VIH. El conjunto de ellas recibe el nombre de tumores no definitorios de sida (TNDS) (NADC por sus siglas en inglés “Non AIDS defining cancer”) y constituyen un grupo muy heterogéneo y de importancia creciente.

3.2. Epidemiología

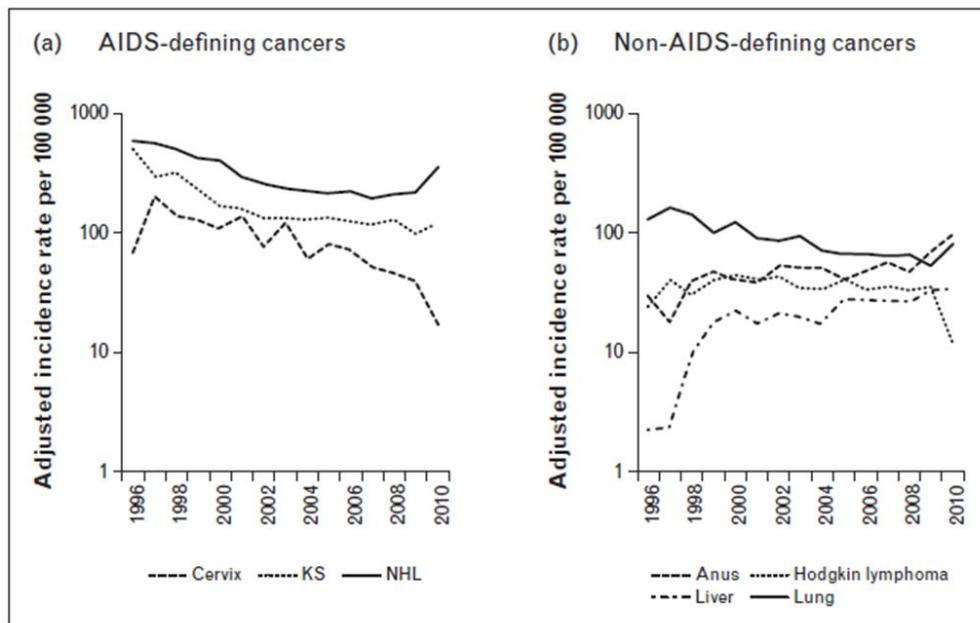
Incidencia en general

La incidencia de los TNDS se ha incrementado en los últimos años oscilando entre 4,3-14,9 por mil personas año. Esta variabilidad tiene que ver con las diferencias de los estudios publicados, características de los pacientes, tamaño de la población, tipo de centro y diseño de los estudios, entre otros aspectos. Lo que está claro, es que actualmente los TNDS son una importante causa de muerte en los pacientes con infección por el VIH.

En España, según datos comunicados de la cohorte RIS, se diagnosticaron 54 TNDS entre 5.185 pacientes, con un seguimiento de tan solo dos años lo que supone una incidencia de 4,26 (IC 95%: 3,26-5,56) por 1.000pacientes-año siendo la mortalidad por TNDS de 1,57 (IC 95%: 1,02-2,42) por 1.000personas-año(48).

En una revisión reciente por Shiels(49), explica como la mayoría de los estudios informan aumentos en el cáncer de hígado y disminución del cáncer de pulmón en la era TARGA, aunque algunos estudios han informado aumentos en el cáncer de ano y disminución del linfoma de Hodgkin, pero sigue habiendo controversia con los resultados, aun así el número de cánceres en la población con VIH crece cada año.

Figura 5. Evolución de los TDS y TNDS desde 1996-2010: (50)



Edad al diagnóstico

Pueden aparecer en edades más tempranas que en la población general (50) pero eso depende del tipo de neoplasia de la que hablemos. Shield(51) en un estudio reciente publicó como el cáncer de pulmón, el cáncer anal y el mieloma se diagnostican a edades ligeramente más jóvenes junto con los cánceres de la cavidad oral / faringe y cáncer de riñón, posiblemente reflejando la rápida progresión tumoral o factores asociados a la presencia del VIH.

Figura 6. Comparación de la edad al diagnóstico de los TNDs en población infectada por VIH y población general:(51)

	Observed in HIV-infected individuals	Observed in general population	General population after weighting*	
<i>Cancer</i>	<i>Cases</i>	<i>Median age, years</i>	<i>Median age, years</i>	<i>Median age, years</i>
Lung	644	54	68	58
Prostate	504	58	66	59
Anus	291	47	57	51
Liver	226	54	62	54
Oral cavity and pharynx	173	51	60	53
Hodgkin lymphoma	171	44	39	45
Colon	111	55	67	56
Kidney	109	52	62	54
Larynx	86	53	63	56
Melanoma (whites only)	77	49	56	51
Breast	56	48	58	47
Pancreas	55	53.5	67	57
Myeloma	49	52	66	56
				<i>p-value</i>
				<0.0001
				0.43
				<0.0001
				0.50
				0.04
				0.98
				0.55
				0.0003
				0.09
				0.18
				0.27
				0.14
				0.008

Causa frecuente de muerte

En la cohorte RIS fueron la principal causa de muerte entre los SNAEs (“*Severe non AIDS events*”) con una incidencia de 1,57 (IC 95%: 1,02-2,42) por mil personas año. Este exceso de mortalidad se produce incluso tras la introducción del TARGA(52). Sin embargo en un estudio del Hospital de Elche con 1.070 pacientes estudiados, la primera causa de muerte de los SNAEs fueron muerte no natural un 31,4%, por enfermedad hepática, un 18,6%, infecciones, un 18,6%, en cuarto lugar los TNDs con un 16,4% y, por último, enfermedad cardiovascular un 6,9% (53).

En el estudio publicado por Bonnet (54), objetivaron un aumento de la mortalidad asociada a TNDs < 1% en la era preTARGA hasta un 13% en la era TARGA.

Durante el periodo 2005-2011, coincidiendo con la era TARGA, Lopez(53) objetivaron mayor mortalidad por NAEs “*Non AIDS events*” (68 vs 45%; p= 0.006) con un aumento muy acusado de los TNDs (18.5 vs 2.1%; p=0.001), comparado con la época 1998-2004 (era pre TARGA).

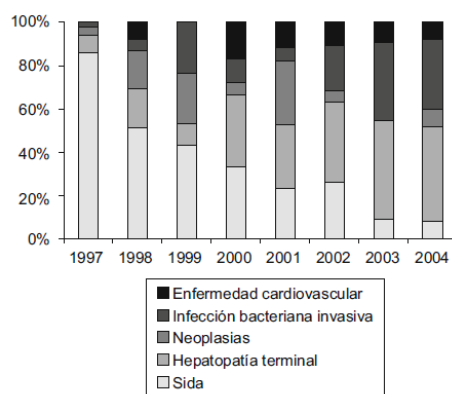
En un estudio reciente, Grande (55) estudian una cohorte nacional italiana, describiendo las causas de muerte en pacientes con infección por VIH que ya presentaban SIDA. La causa más frecuente de muerte fueron las infecciones con un 52%, seguida de las enfermedades digestivas (36%), respiratorias (33%), circulatorias

(32%) y por último las neoplasias (29%). Todas las condiciones definitorias del SIDA resultaron altamente asociadas con la mortalidad, pero también se observaron asociaciones significativas para la leishmaniasis, encefalitis / mielitis / encefalomiелitis, demencia, hepatitis viral crónica, fibrosis hepática / cirrosis, cáncer de ano e hígado, y la enfermedad de Hodgkin, resaltando la contribución de varias eventos no definitorios del SIDA en la mortalidad de pacientes con SIDA.

A su vez, en un estudio con la misma cohorte italiana, Grande y Zucchetto(56) describieron el aumento de mortalidad, respecto a la población general, por cada uno de los TNDS. La ratio de mortalidad ajustado por edad fueron para el cáncer de ano 227,6 (73,9 - 531,0), LH 122 (63,0 - 213,0), útero 52,5 (14,3 - 134,5), hígado 13,2 (7,7 - 21,1), melanoma 10,9 (3,0 - 27,8), pulmón 8,0 (5,7 - 11,0), cabeza y cuello 7,8 (3,6 - 14,9), leucemia 7,6 (2,4 - 17,7) y el riesgo estandarizado de colon-recto en 5,4(2,6 - 10,0).

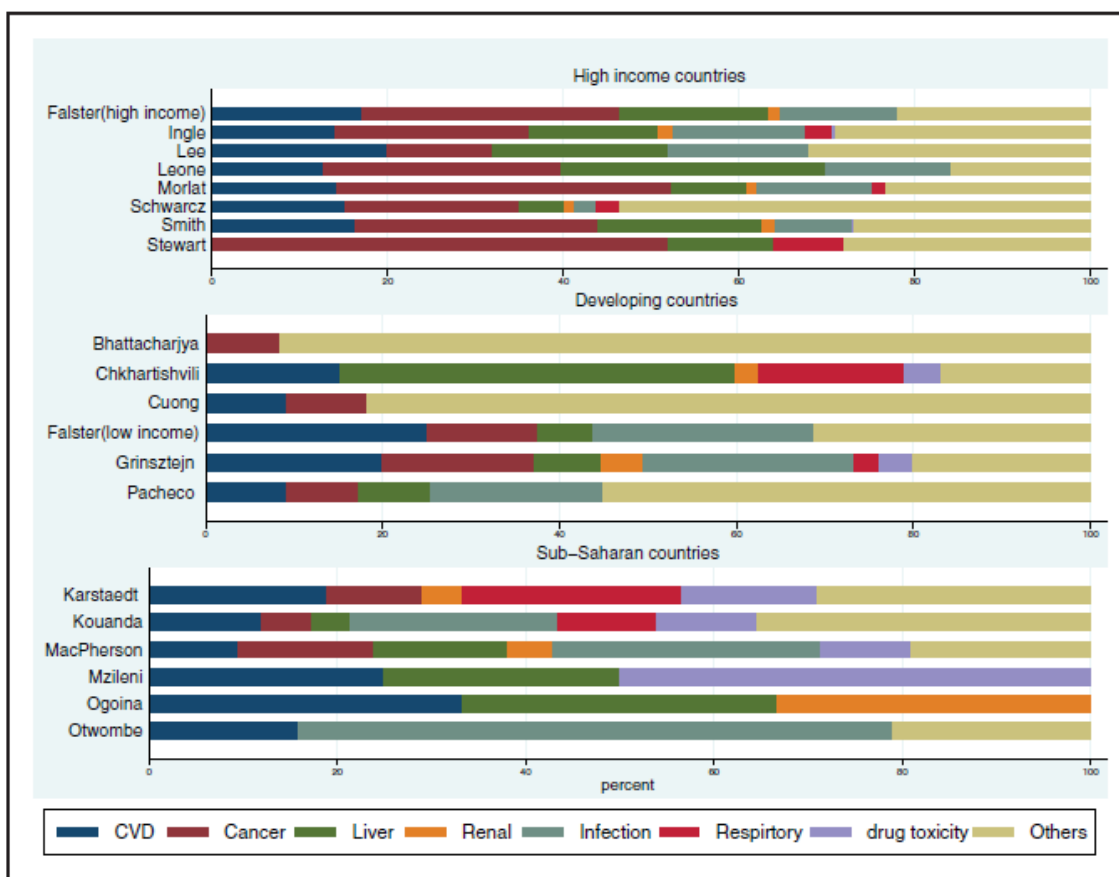
M. Larrousse et al (57) en su publicación destacan la repercusión que tienen las complicaciones de las hepatopatías, las neoplasias y los eventos cardiovasculares como principales causas de mortalidad de nuestro medio.

Figura 7. Causas de muerte en pacientes VIH en España (57)



En un meta-análisis de 2017, Farahani(58) describen las causas de muerte en general, siendo la prevalencia de muertes por eventos no definitorios de SIDA en los países en desarrollo 34,0% (intervalo de confianza del 95%, 20,3-49,1) y en los países subsaharianos 18,5 % (intervalo de confianza del 95%, 13,8 - 23,7). Sus hallazgos muestran que un número significativo de personas que viven con el VIH en todo el mundo mueren por enfermedades cardiovasculares, neoplasias malignas no relacionadas con el SIDA y enfermedad hepática.

Figura 8. Causas de muerte en general: (58)



Los más frecuentes

En general, los TNDS más frecuentes son el linfoma de Hodgkin (LH), el cáncer de pulmón (CP), el carcinoma hepatocelular (CHC) y el cáncer del canal anal (CCA) (59).

Se han observado diferencias en la incidencia y el espectro de TNDS según las distintas publicaciones a lo largo del mundo(60).

Así, en el estudio de Patel(61),en el que se analizaron de forma prospectiva dos grandes cohortes de pacientes con infección por el VIH (ASD/HOPS), comparando los datos obtenidos con los de la población general en el mismo periodo de tiempo, se observó de forma global una incidencia significativamente más alta de cáncer de canal anal, hepatocarcinoma, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de orofaringe,

leucemia, carcinoma colorrectal, carcinoma renal y LH. Pero se observó una incidencia de cáncer de próstata significativamente inferior comparado con la población sin VIH.

En el metaanálisis de Shiels(62), que incluyó 18 estudios con un total de 4.797 TNDS, se encontró un aumento significativo de los tumores relacionados con agentes infecciosos (CCA, nasofaringe, CHC y LH) y con el tabaco (CP, riñón, laringe y estómago).

Según el TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD)(63) los TNDS más frecuentes fueron cáncer de pulmón (6%), cáncer de mama (5%), CHC (2%) y LH(2%). Describieron también tres casos de Leiomioma, un tumor raro de músculo y partes blandas, descrito frecuentemente en niños y jóvenes con SIDA.

En un estudio realizado en India(64), describieron el cáncer anal, testicular, LH, colon y cánceres de cabeza y cuello como los más frecuentemente encontrados.

Datos contradictorios han sido descritos sobre el CHC. En varios estudios realizados con población subsahariana(65), no se demostró aumento de la incidencia de CHC. Sin embargo, en otro estudio también con población subsahariana(66), si se objetivó la asociación de CHC con la infección por el VIH.

Estudios realizados en nuestro país han encontrado datos similares. El LH, el CP y el CHC han sido los TNDS diagnosticados con más frecuencia(67-69).

3.3. Factores de riesgo – Etiopatogenia

Con todo lo expuesto, está claro que no existe un solo factor responsable de la aparición de neoplasias, definitivas o no de sida, en los pacientes con infección por VIH. El origen es multifactorial, y dentro de los posibles mecanismos implicados en su génesis hay que considerar varios factores, entre los que destaca:

- El propio VIH
- El uso de TARGA (70).
- La inmunodepresión que su presencia genera
- Otros virus: VHH 8, VHC, VHB, VPH, VEB

El propio VIH

El VIH no es un virus oncogénico y el desarrollo de una neoplasia puede considerarse directamente relacionado con su presencia. Sin embargo, se han

encontrado fragmentos de su genoma en algunos pacientes con LNH, y el gen tat parece estar implicado en el crecimiento de las células del sarcoma de Kaposi. Por todo ello, se considera un agente necesario pero no suficiente para el desarrollo de los tumores que aparecen en estos pacientes (71).

Otro punto importante es que la presencia del VIH origina un estímulo persistente de los linfocitos B, lo cual genera una alteración de la inmunidad antitumoral, la expresión de genes oncogénicos y la sobreinfección por virus con capacidad oncogénica. La inmunodepresión que provoca el VIH no solo es el descenso de linfocitos CD4 y el estímulo persistente de los linfocitos B, si no que a su vez provoca una alteración de otros componentes del sistema inmune que incluye: la propia inmunodeficiencia, la activación inmune crónica / inflamación y la disfunción inmune / senescencia. Por lo tanto los efectos son mucho más amplios (72).

Influencia del TARGA

Hay controversias en si la incidencia de TNDS aumenta (62) o disminuye durante la era- TARGA, ya que distintas publicaciones presentan datos controvertidos.

Como se ha comentado previamente, hay varios factores que influyen al respecto. Por un lado, es de sobra conocido el aumento de linfocitos CD4 y disminución de la CV de VIH que dicho tratamiento genera, pero ahora también se sabe que no hay una restauración del sistema inmune completa(73). A su vez, dado que el tratamiento aumenta la supervivencia de estos pacientes, eso puede conllevar a que aumente la exposición a carcinógenos ambientales, mayor riesgo de sobreinfección por virus oncogénicos, mayor posibilidad de aparición mutaciones genéticas y de la presencia de hábitos de vida poco saludables (como alcohol o tabaco).

Datos a favor del aumento de TNDS en la era TARGA serían los reportados en 2009 (74) donde se objetivaron tasas de TNDS que han aumentado en los cuatro períodos (2,9, 2,8, 4,2, 6,7, $p = 0,0004$). El desarrollo de TNDS se asocia con aumento de la edad entre los pacientes con VIH. Aunque la tasa de TDS sigue cayendo, la tasa de TNDS está aumentando y representa en la actualidad la mayoría de los cánceres en personas infectadas por el VIH. El uso de TARGA es protectora para TDS, pero no afectó significativamente, según el estudio citado, a los TNDS. En contra de esta afirmación, el estudio de “*Terry Bein Community Programs for Clinical Research on*

AIDS (CPCRA)”(75)con 227 pacientes evidenció que recuentos CD4 +superiores a 350, estando en tratamiento con terapia antirretroviral,s e asocian con menores tasas de enfermedades no relacionadas con el SIDA, incluyendo las TNDS. Con frecuencia se ha comentado que el incremento de los TNDS en la era del TARGA pudiera ser una posible y directa consecuencia de dicho tratamiento, pero existe cada vez más evidencia de que esto no es así (76).

A su vez, algunos fármacos como la Zidovudina, podrían contribuir al aumento de la incidencia de los TNDS al provocar una inestabilidad en el genoma. Este NRTIs causa mutaciones en el gen de la hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa(HPRT) y de latimidinaquinasa(TK) e inducemicronúcleos, aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas, telómeros acortados, y otros efectos genotóxicos en células cultivadas. (77)

A pesar de lo descrito previamente, el uso de TARGA ha demostrado ser beneficioso para prevenir el riesgo de cáncer en pacientes infectados por el VIH, al restaurar el recuento de CD4, indicando la necesidad del diagnóstico temprano de la infección por el VIH para comenzar el tratamiento de manera temprana (50).

Influencia del sistema inmune

Por otra parte, la inmunodeficiencia provocada por la infección por el VIH se considera en muchos estudios factor patogénico, o al menos factor asociado al desarrollo de muchos TNDS, tal como sucede en otros tipos de inmunodeficiencia(78)

La inmunodepresión y la viremia del VIH no controlada aumentan el riesgo de desarrollar neoplasias, de tal forma que una carga viral indetectable y unos linfocitos CD4+ superiores a 500 por mm³ son factores que protegen del desarrollo de algunos tumores, lo que explicaría por qué con el uso de TARGA se ha observado una disminución de los TDS y, según algunos estudios, también una disminución de los TNDS (72).

El sistema inmune y el cáncer

El sistema inmune protege contra el cáncer mediante la eliminación o supresión de virus oncogénicos a través de la inmunovigilancia(79), un proceso en el que

interaccionan tanto la inmunidad innata como la adaptativa al reconocer y destruir las células neoplásicas. Por lo tanto, estados en inmunodepresión, incluyendo trastornos de inmunodeficiencia heredada, después de un trasplante, y la infección por el VIH, se asocian con un mayor riesgo de determinados tipos de cáncer, sobretodo de linfomas u otros causados por virus. La activación inmune crónica y la inflamación, a través de la estimulación de la proliferación celular, generan radicales de oxígeno y nitrógeno genotóxicos, producen citocinas carcinogénicas y factores de crecimiento, que probablemente promuevan el desarrollo de cáncer.

Tal inflamación crónica está típicamente localizada en un tejido concreto y puede estar causada por otros agentes infecciosos (por ejemplo, *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico), trastornos autoinmunes (por ejemplo, EII y el cáncer colorrectal), o tóxicos (por ejemplo, la inflamación causada por el tabaco y el cáncer de pulmón)

Los efectos de VIH en el sistema inmune:

Las tres características del sistema inmune en la infección por el VIH son la inmunodeficiencia, la activación inmune crónica / inflamación y la disfunción inmune / senescencia. La infección por VIH está caracterizada por una coexistencia paradójica de la inmunodeficiencia, provocada por la infección del VIH y el agotamiento de las células CD4, y la activación crónica sistémica, tanto de la inmunidad innata y adaptativa con inflamación crónica resultante.

La activación inmune crónica parece ser debida a la propia respuesta inmune a la infección por el VIH, a su vez a la activación de linfocitos y macrófagos y con ello a la producción de citoquinas proinflamatorias, a la reactivación y la replicación de otros virus (particularmente el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr) y a la translocación bacteriana intestinal por el agotamiento masivo de células CD4 en la mucosa intestinal.

La activación inmune crónica provoca el agotamiento progresivo de los recursos inmunes asociado con la involución del timo, la alteración de la hematopoyesis, la fibrosis del tejido linfático, la alteración del recambio y apoptosis de las células T, y un exceso de células T de memoria defectuosas por acortamiento de los telómeros. Esta disfunción inmune imita el proceso de envejecimiento–inmunosenescencia, probablemente el causante del mayor riesgo de cáncer asociado con el envejecimiento.

La activación inmune y la inflamación pueden persistir a pesar del tratamiento antirretroviral, aunque a niveles más bajos que entre los pacientes no tratados. De este modo, los marcadores inflamatorios, incluyendo interleucina 6 (IL-6), la proteína C reactiva (PCR) y D-dímero, se mantienen elevados entre las personas con TARGA, aunque un estudio reciente que compara veteranos infectados por el VIH y no infectados encontró elevación de IL-6 y D-dímero sólo entre los veteranos infectados por VIH con ARN del VIH > de 500 copias / ml o más o CD4 menor de 200 células / ml, y encontró CD14 (marcador de la activación de los monocitos) elevado sólo entre los veteranos infectados por el VIH con recuento de células CD4 inferior a 200 células / ml (80).

Marcadores de disfunción inmune celular, incluyendo CD4 y CD8 naive bajos, porcentaje bajo de CD8 activados, y bajo ratio CD4 / CD8, también persisten en pacientes a pesar del tratamiento antirretroviral, en especial los que iniciaron TARGA con recuentos de CD4 inferiores y en pacientes mayores (81).

Efectos del VIH en la inmunidad y el riesgo de cáncer

Un reciente meta-análisis (62) sobre el riesgo de cáncer entre las personas con infección por VIH en comparación con la población general encontró la razón de incidencia estandarizada (SIR) para todas las TNDS en general de 3,7 entre las personas con SIDA, pero sólo 1,2 entre las personas infectadas por el VIH sin SIDA, implicando a los defectos del sistema inmune con el riesgo de TNDS.

Este resultado coincide con el efecto por separado de cada alteración del sistema inmune producida por la infección por VIH sobre el riesgo de cáncer. Sin embargo, hasta la fecha, la investigación se ha centrado en el papel de la inmunodeficiencia, con evidencia de peso a favor de una asociación de aumento de riesgo de determinados tipos de cáncer, independientemente de los factores de riesgo no-VIH.

La evidencia más convincente proviene de un meta-análisis en el que el riesgo de cáncer fue similar entre pacientes VIH y pacientes con trasplante de órganos (82). Ambas poblaciones exhibieron SIRs (razón de incidencia estandarizada) elevados para todos los tipos de cáncer relacionados con virus, así como de otros tipos de cáncer como el de pulmón, estómago, riñón, melanoma, mieloma múltiple y leucemia. Cabe señalar que a pesar de la terapia inmunosupresora de los pacientes que han recibido un

trasplante no está asociado con la activación inmune, un estudio reciente sugiere que a largo plazo esa terapia inmunosupresora conduce a la senescencia de las células T (83). Es de sobra conocida la asociación entre determinados tipos de cáncer como el SK y el recuento de CD4 bajo, pero aún hay controversias entre los resultados obtenidos en estudios que relacionan la aparición de TNDS con los niveles de CD4 bajos.

Los primeros estudios no encontraron relación entre el recuento de CD4 y el riesgo de TNDS, probablemente debido al uso de medidas de CD4 estáticas, como recuento de CD4 al diagnóstico de SIDA. Sin embargo, numerosos estudios posteriores han observado asociaciones inversas entre el recuento de CD4 y el riesgo de TNDS tanto en general (84), como agrupadas en relacionadas con virus y no relacionadas con virus, e individualmente en el caso del linfoma de Hodgkin, melanoma, cáncer del canal anal, pulmón, cervical, cavidad oral/faringe, el hígado y los cánceres colorrectales. (85)

Una cuestión pendiente es determinar cuál es el factor asociado a un mayor riesgo de cáncer, si la inmunodeficiencia actual (descrita como CD4 actual) o la duración de dicha inmunodeficiencia (tiempo prolongado con CD4 bajos). Kesselrig et al (86) encontraron que una exposición prolongada a recuento de células CD4 inferior a 200 células / l estaba asociado de forma independiente con un mayor riesgo de TNDS (agrupadas), pero no encontró asociación con un recuento actual de CD4 < 200.

Guiguet et al posteriormente (87) describieron que un recuento puntual de CD4 bajo era mejor predictor de riesgo elevado para el sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, y los cánceres de pulmón, hígado y cuello uterino, comparando con una exposición más larga al recuento de células CD4 inferior a 200, 350, o 500 células / l, mientras que una exposición prolongada a CD4 inferior a 200 células / l fue el mejor predictor de riesgo de padecer cáncer de cana anal. Un tercer estudio de Marin(88), no encontró relación con recuentos de CD4 actuales, pero si con la exposición prolongada a CD4 inferior a 350 células / l y un cuarto estudio de Monforte(89) describieron que menor recuento de CD4 actual si estaba asociado con un aumento de TNDS (agrupadas). Un quinto estudio (90) encontró que tanto una exposición prolongada, como un recuento puntual de CD4 menos a 500 / l, eran buenos predictores igualmente de un mayor riesgo de TNDS (agrupadas). Por último, un estudio (91) encontró que un recuento actual de CD4 menor de 500, pero no uno prolongado, estaba asociado con un mayor riesgo de cáncer de hígado.

Con todo lo descrito anteriormente, está claro que continúa la controversia para aclarar que factores pueden predecir mayor probabilidad de TNDS, sabiendo que las relaciones entre el recuento de CD4 y el riesgo de concreto de padecer TNDS son generalmente más débiles y más sutiles que las relaciones con TDS (87). Además, para algunos tipos de cáncer, sobre todo linfoma de Hodgkin (92), el bajo recuento de CD4 actual puede ser el resultado de la enfermedad preclínica, en contraposición a la causa de la enfermedad. Incluso, dado que el recuento de CD4 y los marcadores de inflamación y disfunción inmune están correlacionados, es posible que el recuento de CD4 sea un marcador de riesgo, pero no el único mediador de riesgo. En general, la asociación entre menor recuento de CD4 y un mayor riesgo TNDS parece ser independiente del nivel de carga viral del VIH (87). Sin embargo, mayores niveles de ARN del VIH se encontró que estaba independiente asociado con un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin (87) y el sarcoma de Kaposi (87) y se observó que una exposición más larga al ARN del VIH se asocia de forma independiente con aumento del riesgo de linfoma no Hodgkin (91) y el cáncer anal (87). Aun así, dadas las características tan dispares de cada neoplasia, parece incompleto estudiar de forma agrupada todos los TNDS y hay estudios, como los descritos anteriormente, que han buscado la asociación de los diferentes posibles factores de riesgo, con cada tipo de cáncer.

Influencia de los virus

Virus con capacidad oncogénica como el VEB, el herpes virus humano tipo 8 (HVH-8) o el VPH comparten vías de contagio con el VIH, y su evolución está íntimamente relacionada.

- El VHH-8 es responsable del sarcoma de Kaposi, los linfomas primarios de cavidades y la enfermedad de Castleman.
- El VHC y el VHB están relacionados con el desarrollo de hepatocarcinoma.
- El VEB está presente tanto en los LNH como en los LH asociados al VIH, y se ha visto que existe una relación directa entre la agresividad del linfoma y la carga viral del VEB; los pacientes con enfermedad más agresiva y peor pronóstico tienen cargas virales más elevadas.
- Los VPH, que son virus con ADN de doble cadena y con especial tropismo por las células epiteliales humanas. Los subtipos de alto grado, sobre todo el 16 y el

18, son capaces de inducir transformación maligna en las células epiteliales y están involucrados en el desarrollo de carcinoma de cérvix, de carcinoma anal y en el de otros carcinomas menos frecuentes localizados en la cabeza y el cuello. Los pacientes con VIH e inmunodepresión aclaran con dificultad el VPH una vez que se produce la infección: el virus se integra y desregula el genoma del huésped dando lugar a la transformación maligna.

3.4.Descripción de los distintos tipos de TNDs

Cáncer de pulmón

Es uno de las TNDs más frecuentes en pacientes con infección por VIH y es la causa principal de muerte por cáncer en estos pacientes, según un registro poblacional de EEUU(93, 94). Dos meta-análisis estiman que el riesgo de cáncer de pulmón en personas infectadas por el VIH es más del doble que en la población general(62, 82), afectando a todos los subtipos de neoplasia (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células pequeñas).El sexo masculino es el más afectado, y la edad media de diagnóstico es de unos 15 años antes que en personas VIH-negativas(95).

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de pulmón y la prevalencia del tabaco entre las personas VIH-positivas es mayor que en la población en general(96-98). Por otro lado, parece que presentar neumonías recurrentes debido a la inmunodeficiencia y la probable inflamación que esto ocasiona, podrían contribuir a la carcinogénesis en el pulmón. La inmunosupresión causada por el VIH, la disfunción del sistema inmune y la inflamación crónica probablemente tienen influencia en la carcinogénesis de este tipo de tumores(99). De hecho, en la mayoría de estudios (100, 101), aunque no en todos (85), la incidencia en pacientes infectados por VIH se mantuvo elevada en comparación con personas no infectadas después de ajustarlo al tabaco. Además, en varios estudios (85, 102, 103), la asociación inversa entre el recuento de CD4 actual y el mayor riesgo de cáncer de pulmón persistió después del ajuste para fumar, aunque este hallazgo no se ha reproducido en otros estudios (86, 104). El análisis de una gran cohorte americana, que incluía 37.294 personas infectadas por el VIH, demostró que el VIH parece ser un factor de riesgo para

el cáncer de pulmón, pero no encontró una asociación del cáncer de pulmón con CD4 bajos(105).

Las neoplasias de pulmón no microcíticas son el 80% de los cánceres de pulmón en los pacientes VIH, siendo el adenocarcinoma el más frecuentemente encontrado, lo que refleja la tendencia epidemiológica actual en la población general. Algunos estudios(106) han publicado que los pacientes con infección por VIH que tenían cáncer de pulmón se diagnostican en estadios más avanzados y con peor pronóstico, pero un estudio(107) con 322 pacientes VIH y cáncer de pulmón no microcítico no demostró diferencias en el tiempo de diagnóstico ni en la supervivencia comparándolo con 71.976 pacientes control, sin infección por VIH.

Debido a la falta de protocolos para la elección del tratamiento adecuado en pacientes infectados por VIH con cáncer de pulmón, existe gran variabilidad dependiendo del paciente, de su condición clínica y el grado de inmunosupresión. La toxicidad, mala tolerancia y las interacciones con el TARGA son preocupaciones que limitan el uso de la quimioterapia en estos pacientes. A pesar de ello, un estudio italiano multicéntrico retrospectivo objetivó que el uso de quimioterapia era más frecuente en pacientes en la era TARGA que en la era pre-TARGA($p = 0,04$). Los autores también mostraron que la tasa de supervivencia global fue significativamente mejor para el grupo post-TARGA(3,8 meses en el período pre-TARGA vs 7 meses en el período post-TARGA, $p = 0,01$). La supervivencia de pacientes con VIH con neoplasia pulmonar diagnosticada en estadio temprano, que se sometieron a resección quirúrgica, fue similar a la de grupo de control (50 vs 58 mo; $p = 0,88$).

Cáncer de colon

Entre los TNDS, el cáncer colorrectal (CRC) ha sido identificado como uno de los tumores con un aumento en incidencia en la población infectada por VIH. Como consecuencia del aumento de la esperanza de vida de los pacientes con infección por VIH, la gente está viviendo el tiempo suficiente para desarrollar CRC. En un estudio prospectivo(108) con una cohorte de 2.882 pacientes con infección por el VIH se objetivó un aumento de la incidencia anual de CRC de 0,65 por cada 1.000 pacientes-año en la era pre-TARGA a 2,34 por 1.000 pacientes-año entre 1997 y 2002. En un estudio italiano(109), los pacientes con VIH (27 pacientes) desarrollaron CRC a una

edad más temprana y con enfermedad diagnosticada en estadio más avanzado, comparándolos con la población en general (grupo control con 54 pacientes).

Sin embargo, en un reciente meta-análisis del 2017 donde se analizaron 1.660 casos de cáncer de colon en 1.696.070 pacientes con VIH, O'Neil(110) no observaron aumento de incidencia de cáncer de colon en pacientes con VIH respecto a pacientes sin VIH. En dicho estudio, también encuentra una mortalidad similar por cáncer de colon en pacientes con VIH respecto a los VIH negativos, pero explica que esto solo se ha visto en muy pocos estudios y se requeriría más estudios para llegar a esa conclusión.

Que haya similar incidencia de cáncer de colon contrasta con lo encontrado en algunos estudios (111) donde demuestran la mayor prevalencia de pólipos de colon en pacientes con VIH. La presencia de pólipos podría ser multifactorial, incluyendo el tabaco, consumido más en este grupo de pacientes, pero también contribuirían altos niveles de insulina y citoquinas pro-inflamatorias que reducirían niveles de adiponectina lo que llevaría al crecimiento tumoral en la mucosa colónica; o el efecto del VIH sobre la activación de la B-catenina, activador importante para el inicio de neoplasias intestinales. Se ha invocado también que el no aumento en la incidencia del cáncer de colon en los pacientes con infección por VIH observada en algunos estudios, podría ser explicado por el hecho de que estos pacientes precisan más colonoscopias por otras causas, lo que ha podido contribuir a la detección precoz de pólipos y la consiguiente disminución del cáncer de colon.

En cuanto al pronóstico, se han encontrado peores tasas de supervivencia (supervivencia a los 4 años de 15% en VIH positivos y 49% en VIH negativos), aunque la quimioterapia es bien tolerada. Berretta(112) también mostró que las metástasis hepáticas debidas a CRC podrían ser tratadas con resección quirúrgica, junto con quimioterapia, sin interrumpir el TARGA.

Carcinoma hepatocelular

Los sujetos infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar y morir a causa del carcinoma hepatocelular (HCC)(113). Durante la era TARGA, la incidencia es de 10 a 36 nuevos casos por cada 100.000 personas infectadas por el VIH por año, correspondiente a 3-6 veces el exceso de riesgo si se compara con la población general. La alta incidencia de HCC entre los infectados por el VIH fue recientemente

documentada en un estudio multicéntrico con una cohorte italiana incluyendo 13.388 pacientes con VIH desde 1998, donde el cáncer de hígado fue clasificado como la TNDS más frecuente(114)

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de HCC son:

- La hepatitis viral: la evolución crónica de la infección por VHB y la progresión a cirrosis de la hepatitis crónica relacionada con el VHC son más frecuentes en las personas con VIH que en los no infectados, dado que el VIH acelera la historia natural de la infección tanto por hepatitis C(115),(116) como la B (117).

En un estudio holandés reciente(118), han sido reportados descensos en los niveles de CD4 en primeros meses de infección por VHC inclusive en pacientes con TARGA.

- El abuso del alcohol.
- La inmunosupresión inducida por el VIH podría acelerar la fibrosis hepática y aumentar el riesgo de desarrollar HCC (102).

En muchos estudios(91, 119), la asociación inversa entre el recuento de CD4 actual y el riesgo de cáncer de hígado persistió después del ajuste por el abuso de alcohol (129) y la co-infección(87). El “*Veterans Affairs Clinical case Registry*” (120) que estudió el impacto de la inmunosupresión con el riesgo de presentar CHC, señaló que pacientes con menos de 200 CD4 tenían un riesgo incrementado en un 71% de tener CHC. Sin embargo, otros estudios no encontraron un mayor riesgo de cáncer de hígado en infectado por el VIH en comparación con los veteranos no infectados después de ajustar por la infección por VHC y el abuso de alcohol(103), ni tampoco encontraron diferencia en la incidencia de cáncer de hígado entre los pacientes coinfectados por VIH/VHC en comparación con los pacientes mono infectados con VHC(104), ni asociación entre la duración de la exposición a bajos CD4 y el riesgo de cáncer de hígado(130).

Con mayor peso, en un metanálisis (121) revisando 4 cohortes prospectivas (“the Euro SIDA study”, “the Southern Alberta Clinic Cohort”, “the Canadian Co-infection Cohort study”, y “the Swiss HIV Cohort Study”) con 7.229 pacientes

coinfectados, se relaciona tener mayor edad, coinfección con VHB, bajos niveles de CD4 y cirrosis con una mayor incidencia de CHC en un análisis multivariante.

El VIH acelera la progresión de la hepatitis viral, hepatitis alcohólica y NASH a cirrosis. La progresión rápida a cirrosis ha sido recientemente relacionada con un efecto directo del VIH sobre las células estrelladas, que juegan un papel importante en la progresión de la fibrosis hepática(122). Además la apoptosis de los hepatocitos parece estar promovida por la regulación al alza del factor de necrosis tumoral (TNF) por la proteína de superficie gp120 del VIH (123). Otro factor que podría agravar el daño hepático es el tratamiento antirretroviral que se sabe que tienen algún efectos hepatotóxico directo (124). Estos factores podrían explicar el aumento de siete veces la incidencia de CHC observada en pacientes VIH respecto a VIH negativos.(119)

Un estudio italiano de cohortes multicéntrico comparando 104 pacientes con VIH y 484 controles no infectados con HCC, mostraron que los pacientes infectados por el VIH eran significativamente más jóvenes al momento del diagnóstico de HCC, y presentan más comúnmente co-infección con VHB o VHC. La supervivencia era peor en los pacientes con VIH a pesar de que en estos pacientes el HCC fue diagnosticado con más frecuencia en una etapa temprana. (125)

Sin embargo, en un estudio de Di Benedetto (126), comparando 30 pacientes con VIH que se sometieron a trasplante hepático con 125 pacientes VIH-negativo, la supervivencia global fue similar entre ambos grupos.: a 1 año y 3 años (77% a 1 año y el 65% a los 3 años entre los infectados por el VIH-vs 86,4% y 70% entre los pacientes sin VIH). Recientemente, con la introducción de nuevos agentes antivirales, el tratamiento del VHC han mejorado notablemente las tasas de curación. Es de esperar que esto se asocie con una disminución significativa en la incidencia de CHC en la población con infección por VIH.

Linfoma de Hodgkin

La patogénesis del linfoma de Hodgkin clásico sigue siendo enigmática, en gran parte debido a que sus células tumorales, las llamadas células Hodgkin y Reed-Stenberg (HRS) son difíciles de analizar. En el 20-40% de los casos de LH, las células HRS portan una infección monoclonal por el virus de Epstein Barr (EBV), que se considera un factor de iniciación tumoral. En estos casos, el EBV expresa la proteína de

membrana latente 1 (LMP-1), una oncoproteína viral que imita la activación de CD40. Este escenario es particularmente intrigante para la patogénesis de los LH que surgen en pacientes infectados por el VIH, que, por razones aún poco claras, está invariablemente asociado con el VEB (80%-100%) y la expresión de LMP-1 en células HRS (127). Hay evidencias que la proteína de membrana 1 (LMP1), que se expresa en la mayoría de VIH-HL, puede desempeñar un papel en la patogénesis de este linfoma. (29)

En pacientes inmunodeprimidos, el LH se produce con más frecuencia que en la población general, de la misma edad, y algunos estudios mostraron que las personas infectadas por el VIH tienen 10 veces más riesgo de desarrollar LH que las VIH-negativas (128).

El LH en pacientes con infección por VIH tiene peculiaridades en comparación con cómo se presenta en población VIH negativa. Se caracteriza por la alta incidencia de más subtipos histológicos agresivos, como el subtipo celularidad mixta (CM) y depleción linfocitaria (Creo que es depleción linfoide) (DL), que aparece específicamente relacionada con compromiso inmunológico avanzado en infectados por el VIH. En el momento del diagnóstico muchos pacientes con VIH presentan un estado avanzado de la enfermedad y síntomas "B", como fiebre, sudor nocturnos, y / o pérdida de peso. En el estudio de Sabin et al, que recogió 290 pacientes con VIH-NS, un 79% de los pacientes presentaban enfermedad avanzada y un 59% compromiso extranodal. Los autores de este estudio encontraron que los siguientes parámetros se asociaron con una mejor supervivencia: subtipo celularidad mixta, la ausencia de compromiso extranodal, la ausencia de síntomas "B", y el uso previo de TARGA (129)

Según algunos estudios tiene un comportamiento más agresivo y peor pronóstico. Pero hay dudas en sí esto afecta al pronóstico puesto que en otros estudios no se ha reportado peor supervivencia en estos pacientes (130). En un estudio (131) con 2090 pacientes VIH y LH, en aquellos que recibieron quimioterapia, los pacientes con VIH no asociaron peores tasas de mortalidad en los subtipos histológicos de esclerosis nodular ni en celularidad mixta pero si en aquellos con histología indeterminada. En un estudio similar realizado en España con 104 pacientes con LH y VIH, la tasa de remisión completa fue significativamente mayor en el grupo de HAART (91% vs 70%, $p = 0,023$) (132). La administración combinada de TARGA y quimioterapia redujo el riesgo de infecciones oportunistas, recaídas y disminución de la tasas de remisión completa.

Cáncer anal

El carcinoma anal es una neoplasia poco común en la población general, pero es uno de los principales TNDS entre los pacientes con infección por VIH desde la introducción del TARGA(133, 134). En la última década la incidencia ha ido en aumento, pero parece que en los últimos años el número de casos nuevos se está estabilizando. Como ejemplo, en una cohorte con los pacientes holandeses con VIH, se analizaron las tendencias de la incidencia entre el año 1995 y el 2012, después de un aumento inicial con un pico de incidencia en 2005-2006, se observó un descenso en 2011-2012(135). En un estudio de cohortes realizado en Suiza se objetivó una tasa de cáncer anal 30 veces mayor en pacientes VIH en comparación con los sujetos no infectados (136) y en estudios posteriores de la misma cohorte, se ha evidenciado asociación estadísticamente significativa con el hábito tabáquico y con recuentos bajos de CD4, tanto nadir, como justo previos al diagnóstico de la neoplasia, pero con mayor influencia los CD4 de los 6-7 años previos (137).

El cáncer anal afecta principalmente a los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, con una media de edad de 45 a 50 (136). El carcinoma de células escamosas es el tipo histológico más común y surge de una lesión escamosa intraepitelial de alto grado dentro del canal anal(138). Pruebas de screening como papanicolaou anal y la anoscopia de alta resolución están dirigidas a los grupos de riesgo.

El aumento de la supervivencia de los pacientes coinfectados VIH/VPH podría contribuir a la progresión de éstas lesiones hacia el cáncer anal. Algunos subtipos de alto riesgo del virus del papiloma humano, especialmente el VPH-16, desempeñan un papel fundamental en la patogénesis del carcinoma de células escamosas anal, y en los pacientes con infección por VIH se estimó que la prevalencia de infecciones por estos subtipos de alto riesgo era de tres a cinco veces mayor que en la población general (139)

Como se mencionó anteriormente, las asociaciones se han observado entre el menor recuento de CD4 actual y mayor riesgo de varios cánceres relacionados con el VPH (anal, cervical, cavidad oral / faringe). Además, tanto CD4 bajos al diagnóstico de la infección o al inicio del estudio (140), mayor duración de CD4 bajos (87) y un nadir de CD4 más bajo (141) se encontró que se asociaban con un mayor riesgo de cáncer

anal. Esto puede ser debido a que el recuento de células T CD4 inferior se ha asociado con una reducción del aclaramiento de la infección anal por VPH y el desarrollo de lesiones precancerosas(142, 143). También se ha relacionado el consumo de alcohol, con la incidencia más elevada de cáncer anal(135).

En un estudio de cohortes retrospectivo con veteranos americanos se encontró que el control del VIH, medido como tiempo con carga viral indetectable del VIH, disminuye el riesgo de éste cáncer, y por lo tanto la optimización de la adherencia a cART y el control de la carga viral del VIH podrían disminuir el riesgo de cáncer anal (144).

En cuanto al pronóstico, la duración de la infección por el VIH, la carga viral y el recuento de CD4 no influyeron en la tasa de supervivencia de los pacientes VIH positivos con cáncer anal, siendo la evolución clínica de los pacientes con VIH que ya tenían cáncer epidermoide anal similar a la de los pacientes sin VIH(145).Esto es acorde a lo publicado por Linam, con resultados que concluyen que la infección por VIH y tener CD4 bajos aumentaría el riesgo de presentar cáncer anal, pero no parece afectar a la supervivencia (146).

Tanto la quimioterapia como la radioterapia son el tratamiento de primera línea del cáncer anal, y podrían ser utilizadas con seguridad en pacientes con infección por VIH.

Cáncer cutáneo

Múltiples estudios han demostrado que los pacientes inmunodeprimidos tienen un mayor riesgo de tumores malignos cutáneos(147).En una cohorte americana de 4.490 pacientes con infección por VIH desde 1986 hasta 2006, hubo 254 (5,7%) pacientes que desarrollaron cáncer de piel, y el carcinoma de células basales (BCC) fue la TNDS más frecuente, con una proporción de BCC/carcinoma de células escamosas de 6:11(148). Del mismo modo, en el período comprendido entre 1985 y2002,la incidencia global de cáncer de piel no melanoma en pacientes VIH era tres veces mayor respecto a la población general(149).Más recientemente, los mismos autores mostraron que la incidencia de los cánceres de piel no melanoma aumentaron entre el periodo pre y el período de principios del TARGA, pero no entre el período temprano y tardío-TARGA(136).

En un meta-análisis que analizó 13 estudios en la era post-TARGA y 8 en la era pre-TARGA, evidenciaron aumento de riesgo del melanoma entre pacientes VIH(150). En otro meta-análisis del 2016, que analiza 6 estudios con un total de 78.794 pacientes, encontró que las personas que reciben TARGA tenían menor riesgo de desarrollar cáncer cutáneo, que las personas que no lo reciben (151).

Después de 1995 las tasas de incidencia ajustadas por edad de TNDS cutáneos permanecieron estables (148). Los factores asociados con el desarrollo de TNDS cutáneos en este estudio fueron el envejecimiento y la raza blanca, similar a estudios similares con población VIH negativa. El desarrollo de TNDSs cutáneas no mostró en dicho estudio relación con los linfocitos T CD4 + y el uso de TARGA, pero los sujetos infectados por el VIH se caracterizan por una alta probabilidad de desarrollar recurrencia posteriores de lesiones cutánea neoplásicas en nuevos sitios. En el estudio mencionado anteriormente(148), el 24% de los participantes, que inicialmente presentaron un BCC, desarrolló un posterior BCC y 8% desarrollaron un segundo tipo de cáncer cutáneo.

En la última década varios casos de carcinoma de células de Merkel (CCM) se observaron en personas infectadas por el VIH, y el riesgo de adquirir MCC fue, si se compara con la población general, 13 veces mayor en esta población según el estudio realizado por Engels (152). En 2008, un poliomavirus (poliomavirus de células de Merkel, MCPyV) se postuló como probable agente causal de la mayoría de los MCC(153); siendo apoyada esta hipótesis posteriormente por varios grupos internacionales (154).

Cabeza y cuello

La incidencia de cáncer de boca y de la faringe, documentado entre las personas VIH de la cohorte suiza de 1985-2002, fue cuatro veces más alta que en la población general (razón de incidencia estandarizada, SIR, 4,1; IC del 95%: 2,1 a 7,4), y estopodría estar relacionado con el tabaco, ya que estaba presente en el 72% de la cohorte global de pacientes VIH (149).

Cáncer de Próstata

Por otro lado la tasa de incidencia de cáncer de próstata en varios estudios, mostró ser menor en personas VIH + comparadas con los hombres no infectados por el VIH, incluso después de ajustar por factores de riesgo de cáncer(155), pero en un estudio reciente (156) con 2.800 pacientes no demostró diferencias en la incidencia en estos grupos de pacientes.

Cáncer de mama

La incidencia de cáncer de mama es significativamente menor que en la población general(157). El bajo riesgo de cáncer de mama entre las personas infectadas por el VIH podría reflejar el deterioro de los niveles de la hormona sexual endógena, y la capacidad del VIH para infectar, replicarse, y perjudicar la proliferación de las células mamarias. Un estudio reciente ha sugerido que el TARGA, en concreto el nelfinavir, podría causar la apoptosis de células cancerígenas mamarias (158). Un estudio de Hessol(157) ha sugerido la hipótesis de la posible inducción a la apoptosis de las células cancerígenas mamarias cuando el VIH se une a éstas a través del receptor CXCR4. En un estudio reciente con 1092 mujeres de Soweto con cáncer de mama, no se observó asociación entre el estado de inmunodepresión de las pacientes y las características de cada tumor (159).

Sin embargo, a pesar de tener una menor incidencia en esta población, en un estudio retrospectivo de Parameswaran, las mujeres con VIH experimentaron más eventos adversos durante el tratamiento del cáncer de mama lo que supuso una reducción de dosis y un retraso de la quimioterapia(160).

Leucemia aguda

A principios de la era TARGA Sutton et al (161), mostraron que el riesgo estimado de presentar leucemia mieloide aguda fue de dos veces superior si se compara con la población general. Bajos niveles de linfocitos T CD4, independientemente del cariotipo, son un predictor de un mal pronóstico y menor supervivencia.

Útero

Hasta 1999 no hay ningún caso reportado de cáncer de endometrio en pacientes con infección por VIH. El primero publicado fue un caso de una mujer de 35 años. Cabe destacar la baja incidencia de éste tipo de cáncer en mujeres menores de 40 años que no tienen VIH (162). Hay controversia según diferentes estudios, si la población con VIH tiene más cáncer de útero o menos. Según Goeder, en un estudio con 85.268 mujeres con SIDA, la incidencia de cáncer de endometrio en mujeres post menopáusicas fue menor que en la población sin VIH, con un SIR de 0,33 (IC 95% 0,16 - 0,61). Según este estudio, la menor incidencia de cáncer no estaba relacionada con factores inmunológicos (163). Sin embargo, Mbulaiteye, en un estudio en Uganda con 12.607 pacientes con VIH reportaron un aumento de la incidencia de cáncer de endometrio con un SIR de 5,5 (1,5-14) comparándolo con población sin VIH (164). En un metaanálisis de 2009 escrito, el ratio de incidencia estandarizado fue de 1,5 pero con un intervalo de confianza entre 0,68 y 3,4. Por lo tanto, sigue la controversia y se necesitarían más estudios para aclararlo (62).

II. JUSTIFICACION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACION:

En años recientes se ha puesto de manifiesto que los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo para el desarrollo de algunas neoplasias. De hecho, diversos estudios fuera de nuestro país han mostrado que los TNDS se encuentran en aumento.

Estas neoplasias constituyen un grupo muy heterogéneo y comparten una serie de características comunes importantes a la hora de establecer un pronóstico y una actitud terapéutica. Habitualmente aparecen en edades más tempranas que en la población general y su presentación suele ser atípica, con grandes masas tumorales o metástasis en el momento del diagnóstico. Su progresión es rápida, con alta tasa de recidivas y manejo difícil, lo que condiciona un peor pronóstico¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. Su origen es multifactorial, y dentro de los posibles mecanismos implicados en esta génesis hay que considerar varios factores: el propio VIH, la coinfección por virus oncogénicos y la inmunodepresión, entre otros. Una carga viral indetectable y unos linfocitos CD4+ superiores a 500/mm³ son probablemente factores protectores frente al desarrollo de neoplasias. Los TNDS más frecuentes son los relacionados con la infección por el VPH, como el carcinoma de canal anal, además del cáncer de pulmón, el hepatocarcinoma y el linfoma de Hodgkin.

El mejor tratamiento es la prevención por lo que es conveniente identificar los individuos susceptibles de padecer un TNDS y planificar estrategias que eviten su aparición. Cuando esto no es posible, el esquema general de tratamiento se basa en 3 pilares fundamentales: el tratamiento de la propia neoplasia, que variará según la naturaleza de la misma y que no debe ser diferente al utilizado en la población general con el mismo tipo de neoplasia; el uso de TAR de la forma más precoz posible intentando evitar los fármacos que más interaccionen con los tratamientos antineoplásicos, y la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades oportunistas(50).

Pero aun así aún hay muchos aspectos que se desconocen y cuyo conocimiento podría ser relevante en el cuidado de los pacientes:

- El papel de la duración de la presencia de CD4 bajos versus niveles de CD4 bajos de manera puntual o la reversibilidad de los efectos provocados por dicha inmunodepresión.
- Muchos biomarcadores de inflamación y disfunción inmune están comenzando a ser estudiados en relación con la mortalidad y otros resultados, pero aún no en relación con el riesgo de cáncer. En pacientes con infección por VIH, se han encontrado niveles elevados de los marcadores inflamatorios IL-6, PCR, y D-dímero y se ha confirmado que están asociados con un mayor riesgo de mortalidad, independiente del recuento de CD4; y hay una gran cantidad de biomarcadores solubles y celulares de la inflamación y la disfunción inmune a la espera de ser estudiados en relación con el riesgo de tipos de cáncer específicos entre pacientes infectados por VIH.
- Es necesaria más investigación para demostrar si determinados medicamentos antirretrovirales están asociados con el riesgo de cáncer. Es particularmente importante identificar los medicamentos que pueden aumentar el riesgo de cáncer debido a que son tratamientos de por vida. Muchos procesos cancerígenos tienen períodos de latencia de décadas. Teniendo en cuenta que estamos a menos de 25 años desde que se comenzase con el TARGA, los tipos de cáncer adicionales asociados con un mayor riesgo pueden todavía surgir.

La mayor preocupación en este sentido es la posibilidad de que la exposición a largo plazo a la inflamación sistémica inducida por el VIH (o disfunción inmune) puede eventualmente conducir a un mayor riesgo de cánceres epiteliales comunes (por ejemplo, colorrectal, de mama, de próstata) para los que la inflamación ya se sabe o se sospecha que ser un factor etiológico. Los efectos del VIH en el sistema inmunológico junto con la alta prevalencia de algunos factores de riesgo contribuyen independientemente al riesgo elevado de muchos tipos de cáncer, la mayoría de causa viral. Aunque la inmunodeficiencia inducida por el VIH es el factor principal del sistema inmunológico implicado en el riesgo elevado de cáncer, se necesita investigación sobre el papel de la inflamación crónica y disfunción inmune.

Se sospecha que un uso más temprano de TARGA y más eficaz pueda resultar en una menor incidencia de los tipos de cáncer que en la actualidad presentan elevada

prevalencia en pacientes con infección por VIH. Por estas razones, la vigilancia epidemiológica de la incidencia de cáncer entre las personas VIH debe continuar.

La importancia que las neoplasias no definitorias de SIDA tienen en el momento actual en las personas infectadas por VIH, a pesar de recibir tratamiento antirretroviral adecuado, ha motivado que realicemos el presente trabajo con los siguientes objetivos.

2. OBJETIVOS

1. Conocer la incidencia global y de los distintos tipos de TNDS en los pacientes infectados por VIH.
2. Evaluar el papel en el desarrollo de TNDS de factores epidemiológicos como la edad y el sexo y otras variables como el modo de transmisión, niveles de CD4, niveles de carga viral, SIDA y la presencia de otros virus.
3. Estimar la importancia de los TNDS como causa de muerte en la población infectada por VIH que recibe TAR.
4. Evaluar los factores de riesgo para cada tipo de neoplasia en particular.
5. Comparar el desarrollo de TNDS en la población infectada por VIH con la población general.
6. Determinar el impacto del TAR a largo plazo sobre la incidencia de neoplasias en pacientes con inicio temprano de TAR y nadir de CD4 inferior a 200 y con posterior reconstitución inmune posiblemente completa.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes obtenido de la Cohorte de la Red de Investigación de SIDA, CoRIS. CoRIS es una cohorte abierta y multicéntrica de sujetos VIH-positivos mayores de 13 años de edad y naive a TAR a la entrada en la cohorte. Los pacientes han sido reclutados de 32 centros sanitarios públicos de doce Comunidades Autónomas, que acudieron por primera vez en esos centros para el seguimiento de su infección por VIH. CoRIS está vinculada a un banco biológico.

La cohorte comenzó el reclutamiento en enero de 2004 y mantiene la contratación de seguimiento activo hasta ahora. A los efectos de este análisis, utilizaremos los datos de la última actualización de la cohorte en mayo 2015.

CoRIS es una actividad conjunta de la Red de Investigación de Excelencia (red de investigación del SIDA, RIS), que incorpora a los científicos básicos, inmunólogos, virólogos, clínicos, epidemiólogos y estadísticos. Los controles internos de calidad se llevan a cabo anualmente y el 10% de los datos son auditados externamente cada dos años.

El estudio tiene un carácter observacional y es retrospectivo. Se ha llevado a cabo analizando las bases de datos de CoRIS, con el anonimato absoluto de los pacientes.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los pacientes incluidos en CoRIS desde el comienzo del reclutamiento en 2004 hasta mayo del 2015.

3. VARIABLES RECOGIDAS EN CoRIS

- Base de datos general de CoRIS:

Datos demográficos:

- Fecha de nacimiento

- Sexo (hombre/mujer)

- Práctica de riesgo para la infección VIH-1 (Adictos a drogas por vía - parenteral (ADPV) / hombres que tienen sexo con hombres (HSH) / heterosexual / Vertical / Otros- desconocido)
- Fecha de entrada en CoRIS
- Antígeno de superficie de VHB (HBsAg) (Positivo, negativo, desconocido)
- ARN-VHC en UI/mL (Positivo, negativo, desconocido)

Datos inmunoviológicos:

- Nadir de linfocitos T CD4+/mm³
- Recuentos de linfocitos T CD4+/mm³
- Porcentajes de CD4+ durante el TARGA
- Carga viral VIH-1 pre-tratamiento (ARN-VIH < 50 copias/mL : Sí / No / Desconocido)
- Carga viral VIH-1 durante el tratamiento

Eventos clínicos:

- Fracaso virológico: Documentación de ARN-VIH > 200 copias/mL en dos ocasiones consecutivas en pacientes que tomaban tratamiento antirretroviral
- Eventos SIDA (Según los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios, o pulmones, cáncer cervical invasivo, Coccidioidomicosis extrapulmonar, criptococosis extrapulmonar, criptosporidiosis con diarrea por más de 1 mes, citomegalovirus, infección de cualquier órgano que no sea hígado, bazo, o ganglios linfáticos, herpes simplex con úlcera mucocutánea de más de 1 mes o bronquitis, neumonitis, esofagitis, histoplasmosis extrapulmonar, demencia asociada a VIH: alteraciones cognitivas y/o disfunción motora que interfiere con las actividades de la vida diaria o con el trabajo, consunción asociada a VIH (Pérdida involuntaria de >10 por ciento del peso, más diarrea crónica (2 o más deposiciones por día por igual o más de 30 días) o debilidad crónica y fiebre documentada por igual o más de 30 días, Isosporiasis con diarrea de > 1 mes , sarcoma de Kaposi, linfoma

cerebral primario, linfoma no-Hodgkin de células B, *mycobacterium avium*, o *M. kansasii*, infección diseminada, *mycobacterium tuberculosis*, pulmonar o infección diseminada, nocardiosis, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, neumonía bacteriana recurrente, eucoencefalopatía multifocal progresiva, septicemia por *Salmonella* (nó-tifoidea) recurrente, estrongiloidiasis extraintestinal, toxoplasmosis de órganos internos.

- Eventos no definitorios de SIDA

- Muerte

- Fecha de las complicaciones

- Base de datos del Satélite ENoS (Neoplasias):

Pacientes que han desarrollado una neoplasia no asociada a SIDA. Además de los datos previos en estos pacientes:

- Tipo de neoplasia

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se muestran como frecuencias y porcentajes mientras que las variables continuas se expresan como medianas y rango intercuartílico (percentil25; percentil75).

Se realizaron curvas de supervivencia y de incidencia acumulada para estudiar los tiempos desde el inicio del seguimiento hasta la aparición de TNDS. Para comparar las medias de las variables numéricas entre los diferentes grupos, se utilizó la t de student de medidas independientes. Se utilizó la prueba Log-rang y la prueba de Pepe and Mori en las comparaciones entre grupos para estimar los tiempos de aparición del evento de interés teniendo en cuenta la presencia de la muerte como un evento competitivo. Se realizaron análisis multivariantes de regresión de Cox para estimar los hazard ratios (HR) y de regresión por el método Fine and Gray como alternativa a la regresión de Cox para estimar los HR en presencia de eventos competitivos.

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12.). Se considerarán como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

Aspectos éticos y legales

Este estudio se la llevado a cabo respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual revisión (versión revisada de Fortaleza, Brasil, octubre 2013) de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial, el Convenio de Oviedo, y con los requisitos reguladores vigentes recogidos la legislación española (normativa básica: Ley 29/2006 de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios Ley 10/2013, de 24 de julio, Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica; y específica: orden SAS 3470/2009).

Este estudio no ha requerido entrevistar a los pacientes y se ha utilizado un procedimiento de disociación seguro de los datos que garantiza que la información que se ha manejado no contiene datos de carácter personal por lo que en cumplimiento de la *Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre,*) no ha sido necesario solicitar un nuevo consentimiento informado a los pacientes. Por definición, todos los pacientes incluidos en CoRIS dieron el consentimiento informado para el almacenamiento de sus datos y el análisis posterior de los mismos para los objetivos con que se creó la cohorte.

Confidencialidad de los datos.

La información recogida para el estudio ha sido tratada siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (así como en su reglamentación posterior) y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El estudio tiene la aceptación del CEIC del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

IV. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

En el momento del estudio, había incluidos en CoRIS un total de 10.469 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Se consideró como momento basal para este estudio el comienzo del reclutamiento en la cohorte a partir de enero del 2004.

Las características basales de los pacientes se muestran en la **tabla 1**. De los 10.469 pacientes, 8.724 (83,4%) eran hombres y la mediana de edad era de 35,3 (RIQ 27,7-41,1) años. La mediana de tiempo de seguimiento era de 3,22 (RIQ 1-5,66) años, con un periodo total de observación de 33.710 pacientes-año. La totalidad de los pacientes recibió TAR en algún momento. La práctica de riesgo mayoritaria como mecanismo de transmisión de la infección por VIH fue los hombres que mantienen sexo con hombres que reconocían 6.042 (57,7 %) pacientes, seguido de los 999 (9,54%) que reconocían la adicción a drogas por vía parenteral. Tenían un nadir de CD4 menor a 200 2.508 (24,2 %) pacientes y 1.601 (15,3%) pacientes habían padecido con anterioridad una enfermedad definitoria de sida (categoría C del CDC). A 273 (6,9%) se detectó infección concomitante por el VHC y a 340 (3,8%) positividad para el Ag de superficie del VHB. Fallecieron durante el seguimiento 371 (3,5%) pacientes.

Tabla1. Características de la población de estudio a su ingreso en CoRIS.

Características		
Tamaño muestral		10.469 (100%)
Sexo	Varones	8.724 (83,4%)
	Mujeres	1.745 (16,6%)
Edad al diagnóstico (años)	Mediana (RIQ)	33,7 (27,7 - 41,1)
Tiempo de seguimiento (años)	Mediana (RIQ)	3,22 (1,00 - 5,66)
TAR en algún momento		10.469 (100%)
Modo de infección	HSB	6.042 (57,7%)
	UDI	999 (9,54%)
	HSM	3.078 (29,4%)
	Otro	104 (1%)
	Desconocido	246 (2,4%)
SIDA en algún momento	Si	1.601 (15,3%)
	No	8.868 (84,7%)
Muerte		371 (3,5%)
HBsAg positivo		340 (3,8%)
Nivel de CD4 al inicio	≤ 200	2.508 (24,2%)
	> 200 y < 500	4.242 (40,9%)
	≥ 500	3.624 (34,9%)
VHC		723 (6,90%)

2. ASPECTOS GLOBALES DE LOS TNDs

2.1. Frecuencia de las neoplasias

El número total de neoplasias diagnosticadas durante el periodo de estudio fue 221 (figura 1, tabla 2), mientras que el número de pacientes con neoplasias fue 215. Un 2,05% de la población a estudio fue diagnosticado de al menos una neoplasia, con una tasa de incidencia de 4,56 nuevos cánceres por cada 1000 pacientes al año.

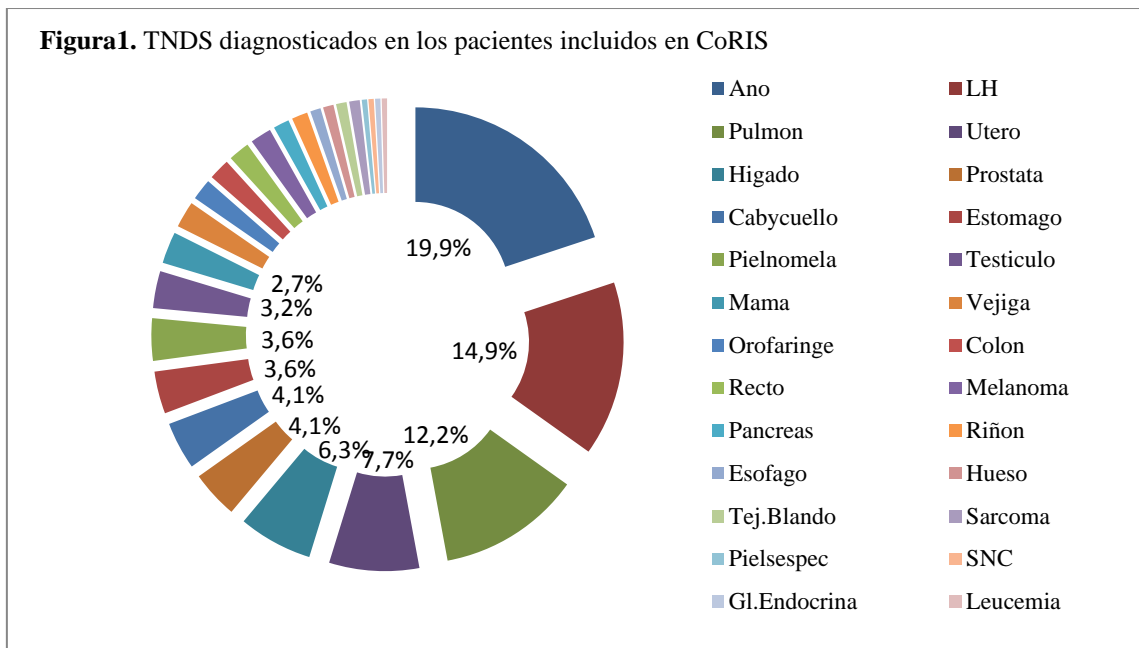
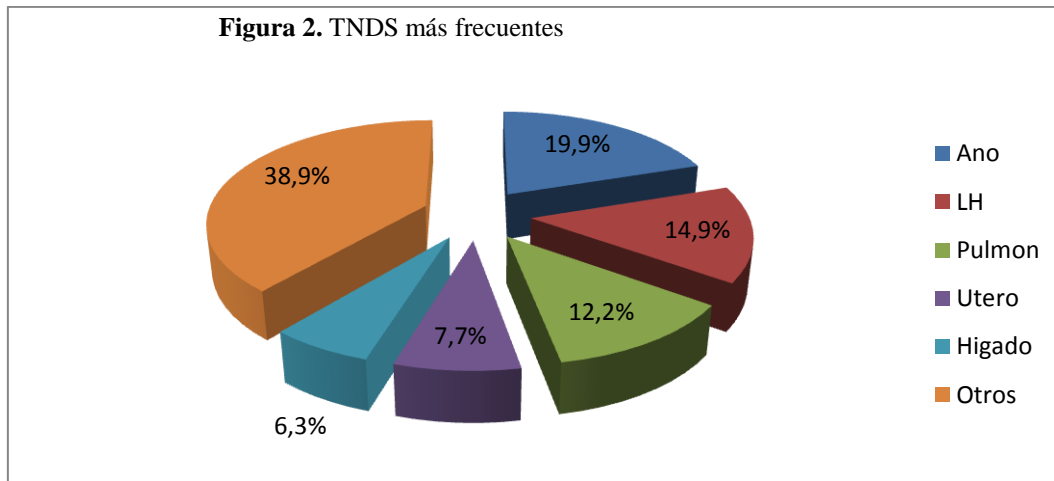


Tabla 2. TNDS diagnosticados en los pacientes incluidos en CoRIS

[CIE9]	Tasa de incidencia	Porcentaje del total
Ano	44	19,9%
Linfoma de Hodgkin	33	14,9%
Pulmón	27	12,2%
Útero	17	7,7%
Hígado	14	6,3%
Próstata	9	4,1%
Cabeza y cuello	9	4,1%
Estómago	8	3,6%
Piel no melanoma	8	3,6%
Testículo	7	3,2%
Mama	6	2,7%
Vejiga	5	2,3%
Orofaringe	4	1,8%
Colon	4	1,8%
Recto	4	1,8%
Melanoma	4	1,8%
Páncreas	3	1,4%
Riñón	3	1,4%
Esófago	2	0,9%
Hueso	2	0,9%
Tejidos blandos	2	0,9%
Sarcoma	2	0,9%
Piel sin especificar	1	0,5%
SNC	1	0,5%
Glándulas endocrinas	1	0,5%
Leucemia	1	0,5%
Total	221	100,0%

Las neoplasias más frecuentes fueron la de ano en 44 pacientes (19,9%), seguida del Linfoma de Hodgkin en 33 (14,9%), pulmón en 27 (12,2%), útero 17 (7,7%) e hígado en 14 (6,33%)(figura2).



2.2. Variables relacionadas con la aparición de TNDS.

Con el objetivo de analizar las posibles variables asociadas a la aparición de TNDS, llevamos a cabo un estudio de análisis de supervivencia univariante a través del método de Kaplan-Meier. Las variables asociadas con la aparición de TNDS en el análisis univariante fueron la cifra basal de linfocitos T CD4+, tener SIDA y ser usuario de drogas por vía parenteral respecto a los otros modos de transmisión del VIH (tabla 3).

Para la edad, como variable continua, utilizamos la prueba t-student, encontrándose una diferencia significativa, siendo la edad media de los pacientes que presentaron TNDS mayor que la de los pacientes que no los tuvieron.

Tabla 3. Estudio analítico de los posibles factores de riesgo para tener TNDS

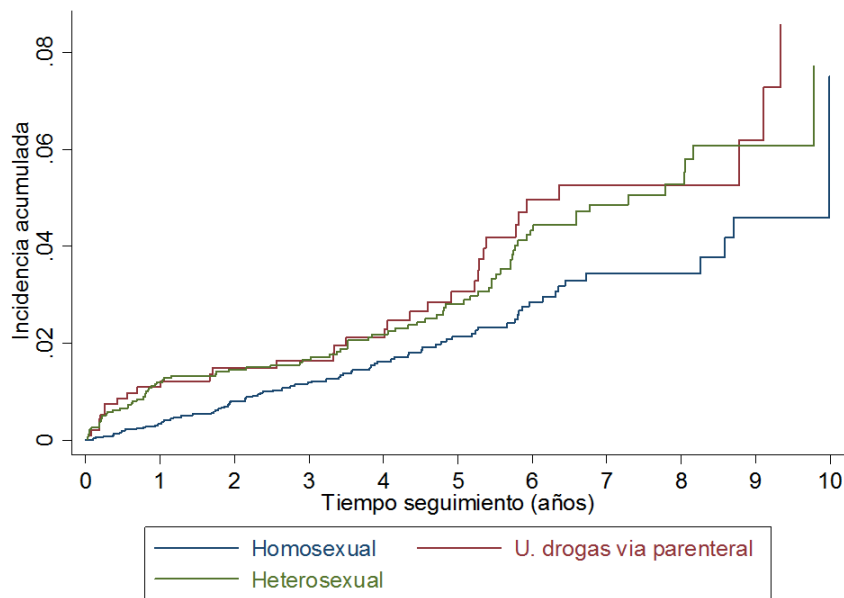
Características		Total	Si	No	p
Número pacientes con 1 o más neoplasias		10.469	215 (2,05%)	10.254 (97,95%)	n.a.
Sexo	Varones	8.724	172 (1,97%)	8.552 (98,03%)	p = 0,88
	Mujeres	1.745	43 (2,41%)	1.702 (97,59%)	
Edad al diagnóstico (años) *		35,3	40,8	35,2	p < 0,01
Modo de infección	HSH	6.042	88 (1,46%)	5.954 (98,54%)	p = 0,02
	UDI	999	34 (3,4%)	965 (96,6%)	
	HSM	3.078	87 (2,83%)	2.991 (97,71%)	
	Otro	104	2 (1,92%)	102 (98,08%)	
	Desconocido	246	4 (1,64%)	242 (98,37%)	
SIDA en algún momento	Si	1.601	51 (3,19%)	1.550 (96,81%)	p = 0,04
	No	8.868	164 (1,85%)	8.704 (98,15%)	
HbsAg positivo	Si	340	10 (2,94%)	330 (97,06%)	p = 0,13
	No	8.701	188 (2,16%)	8.513 (97,84%)	
Nivel de CD4 al inicio	≤ 200	2.508	86 (3,43%)	2.422 (96,57%)	p < 0,01
	> 200 y < 500	4.242	76 (1,79%)	4.166 (98,21%)	
	≥ 500	3.624	52 (1,43%)	3.572 (98,57%)	
VHC	Si	723	26 (3,6%)	697 (96,4%)	p = 0,26
	No	9.746	189 (1,94%)	9.557 (98,06%)	
CV detectable		10.264	213 (2,08%)	10.051 (97,92%)	p = 0,25
CV indetectable		145	1 (0,69%)	144 (99,31%)	

Nota: Test de Long-rank, t-student*

TNDS y modo de transmisión

En cuanto al modo de transmisión de la infección, los pacientes que admitían ser usuarios de drogas inyectadas (UDI) tienen un riesgo 1,74 veces mayor de presentar TNDS que los pacientes hombres que admitían tener sexo con hombres y que los pacientes heterosexuales tienen un 1,53 veces más riesgo de presentar TNDS que los pacientes hombres que admitían tener sexo con hombres, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Figura 3). Este mayor riesgo se mantiene tras realizar el análisis teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo.

Figura 3. Riesgo de TNDS en función del modo de transmisión.



TNDS y SIDA

Los pacientes con SIDA tienen 1,38 veces más riesgo de presentar TNDS que los pacientes sin SIDA previo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Pero, teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo, hay más muertes por cáncer en los que tienen sida pero estas diferencias no son significativas ($p=0,095$). La muerte por otras causas (evento competitivo) se da mucho más en los que tienen sida ($p<0,001$).

TNDS y nivel de CD4

Finalmente, en cuanto al nivel de linfocitos T CD4+, los pacientes que tienen un nadir de CD4 <200 tienen 2,01 veces más riesgo de presentar TNDS que aquellos con CD4 >500 y 1,71 veces más riesgo de presentar TNDS que aquellos con CD4 entre 200 y 500, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En cambio, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con CD4 >500 y los que tienen CD4 entre 200 y 500 (Figura 4).

Figura 4. Riesgo de TNDS en función de nivel de CD4

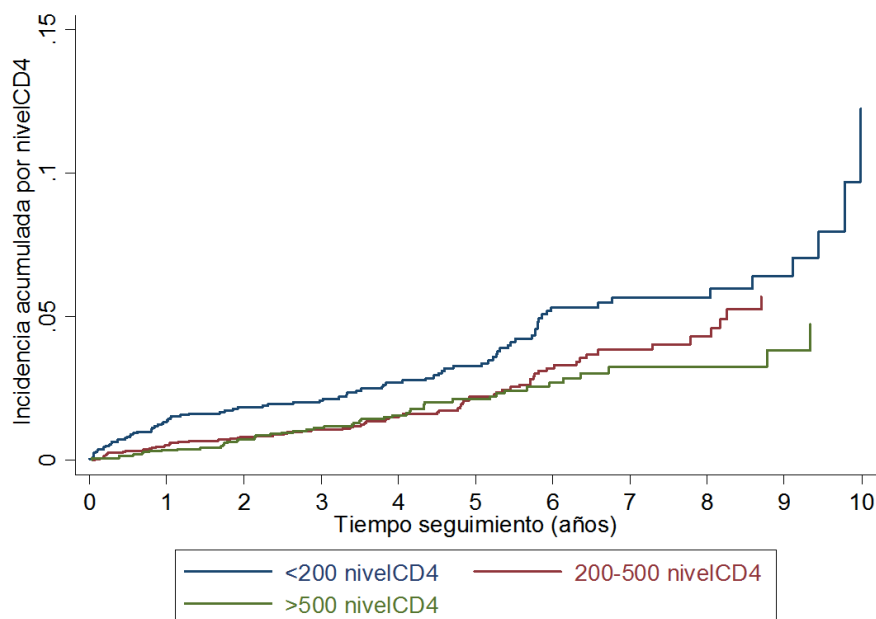


Tabla 4a. Estudio analítico de los posibles factores de riesgo para tener TNDS (Regresión de Cox)

Factores de riesgo		HR	IC	p
Modo de infección	UDI vs. HSH	1,74	(1,17 - 2,60)	p < 0,01
	HSM vs. HSH	1,53	(1,14 - 2,06)	p < 0,01
Nivel de CD4 al inicio	CD4 < 200 vs. CD4 > 500	2,01	(1,4 - 2,84)	p < 0,01
	CD4 < 200 vs. CD4 200- 500	1,71	(1,25 - 2,33)	p < 0,01
Edad		1,04	1,03 - 1,05	p < 0,01

El análisis multivariante, mediante un modelo de regresión de Cox, incluyendo aquellas variables que se habían asociado con el desarrollo de TNDS en el análisis univariante, confirmó que tener un recuento de CD4 menor de 200 células/mm³, tener mayor edad y los pacientes que admitían ser UDI se asociaban con un mayor riesgo de TNDS (Tabla 4a). Si se tiene en cuenta la muerte como evento competitivo, solo el nivel de CD4 y la edad mantienen la asociación independiente (**Tabla 4b**).

Tabla 4b. Estudio analítico multivariante de los posibles factores de riesgo para presentar TNDS, teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo.

Factores de riesgo		HR	IC (%)	p
Nivel de CD4 al inicio	(> 200 y < 500) vs. (\leq 200)	0,72	0,53 - 0,99	p = 0,04
	(\geq 500) vs. (> 200 y < 500)	0,67	0,47 - 0,95	p = 0,027
Edad		1,04	1,03 - 1,05	p < 0.01

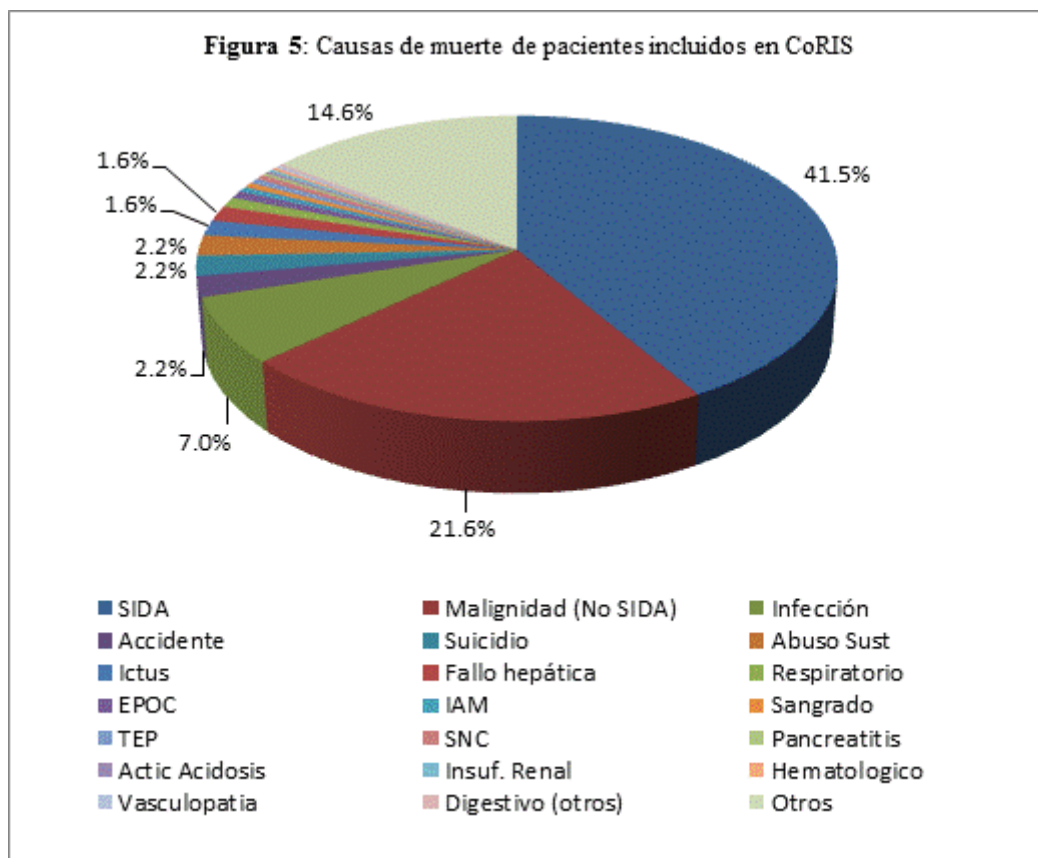
2.3. Mortalidad por TNDS

Durante el periodo de estudio, se notificaron un total de 371 muertes, de las cuales los TNDS fueron responsables de 80 (21,6%), lo que supone 2,14 muertes por cada 1.000 pacientes/año. Visto de otro modo, el 37,2 % de los pacientes fallecidos tuvieron al menos una neoplasia.

Las causas de fallecimiento más frecuentes en la cohorte fueron SIDA en un 41,51% (154 pacientes), los TNDS en un 21,57% (80 pacientes) y las infecciones en un 7,01 % (626 pacientes) (tabla 5, figura 5)

Tabla 5. Causas de muerte en los pacientes de CoRIS

Enfermedad	Resultados	% muestro
SIDA	154	41,5%
TNDS	80	21,6%
Infección	26	7,0%
Accidente	8	2,2%
Suicidio	8	2,2%
Abuso de sustancias	8	2,2%
Ictus	6	1,6%
Fallo hepático	6	1,6%
Respiratorio	4	1,1%
EPOC	3	0,8%
Infarto agudo miocardio	2	0,5%
Sangrado	2	0,5%
Tromboembolismo pulmonar	2	0,5%
SNC	2	0,5%
Pancreatitis	1	0,3%
Acidosis láctica	1	0,3%
Fallo renal	1	0,3%
Hematológico	1	0,3%
Vascular	1	0,3%
Digestivo	1	0,3%
Otros	60	14,6%
Total	371	100,0%

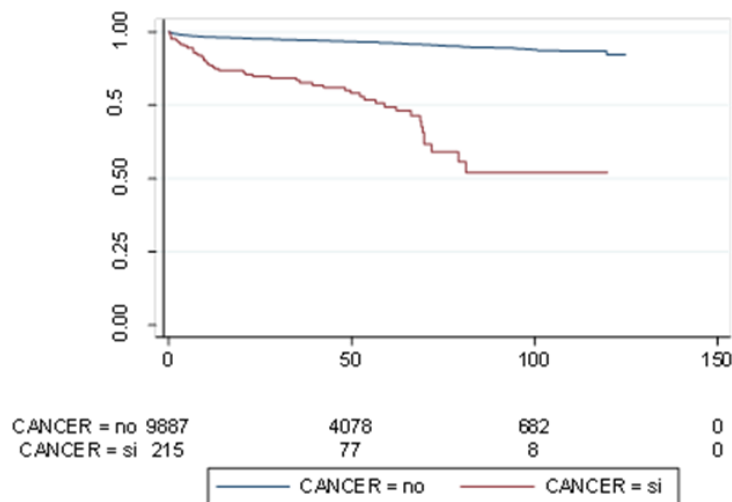


El análisis de supervivencia confirmó que el desarrollo de TNDS se asoció de modo significativo con una mayor mortalidad (test de log-rank) (tabla 6, figura 6). En cuanto al modelo de regresión de Cox, nos indica que los pacientes con cáncer tienen 7,94 veces más riesgo de morir (HR=7,94 IC 95% 5,88: 10,74, $p < 0,01$)

Tabla 6. Estudio analítico de la muerte en pacientes con TNDS

Cáncer	Muerte		Test de Long-rank
	Si	No	
Si	49	166	$p < 0.01$
No	322	9.932	
Total	371	10.098	<i>n.a.</i>

Figura 6. Riesgo de muerte en función de cualquier TNDS:



Estudiando a cada cáncer por separado comprobamos una asociación estadísticamente significativa entre mayor número de muertes y los pacientes que tenían Hepatocarcinoma (CHC), cáncer de pulmón y LH (**tabla 7**)

Tabla 7. Estudio analítico de la muerte en pacientes con cada tipo por separado de TNDS

Tipo de cáncer		Muerte	No muerte	Chi ² test
CHC	Si	10 (71,43%)	4 (28,57%)	p < 0,01
	No	361 (96,55%)	10.094 (3,45%)	
Ano	Si	0 (0%)	44 (100%)	p = 0,2
	No	371 (3,56%)	10.054 (96,44%)	
Pulmón	Si	17 (62,96%)	10 (37,04%)	p < 0,01
	No	354 (96,61%)	10.088 (3,39%)	
Útero	Si	0 (0%)	17 (100%)	p = 0,4
	No	71 (4,07%)	1674(95,93%)	
LH	Si	6 (18,18%)	27 (81,82%)	p < 0,01
	No	365 (3,5%)	10.071 (96,5%)	

3. DESARROLLO DE TIPOS PARTICULARES DE TNDS

3.1. Hepatocarcinoma

Las variables asociadas con la aparición de hepatocarcinoma (HC) en el análisis univariante fueron la cifra basal de linfocitos T CD4+, ser UDVP y los hombres que admitían tener sexo con hombres, tener Ags VHB positivo y ser VHC positivos (tabla 8). No se encontró una asociación entre la edad de los pacientes y la aparición de dicho cáncer. Los resultados no variaron cuando se tuvo en cuenta la muerte como evento competitivo.

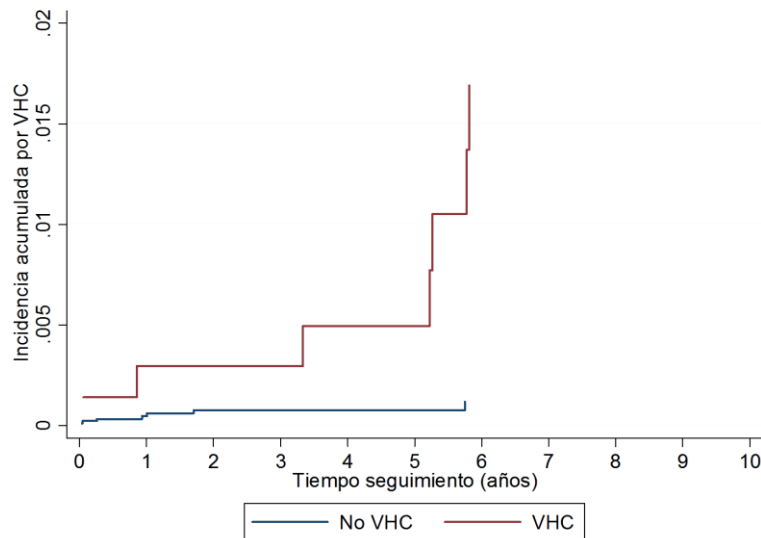
Tabla 8. Estudio analítico de los posibles factores de riesgo para Hepatocarcinoma

Características		Total	Si	No	p
Sexo	Varones	8.724	12 (0,13%)	8.712 (99,86%)	p = 0,65
	Mujeres	1.745	2 (0,11%)	1.743 (99,89%)	
Edad al diagnóstico media (años)		35,3	37,5	35,3	p = 0,7
Modo de infección	HSH	6.042	0 (0%)	6.042 (100%)	p < 0,01
	LDI	999	9 (0,9%)	990 (99,1%)	
	HSM	3.078	5 (0,16%)	3.073 (99,84%)	
	Otro	104	0 (0%)	104 (100%)	
	Desconocido	246	0 (0%)	246 (100%)	
SIDA en algún momento	Si	1.601	2 (0,12%)	1.599 (99,88%)	p = 0,7
	No	8.868	12 (0,14%)	8.856 (99,86%)	
HBsAg positivo	Si	340	3 (0,88%)	337 (99,12%)	p < 0,01
	No	8.701	9 (0,1%)	8.692 (99,9%)	
Nivel de CD4 al inicio	≤ 200	2.508	8 (0,32%)	2.500 (99,68%)	p = 0,018
	> 200 y < 500	4.242	5 (0,12%)	4.237 (99,88%)	
	≥ 500	3.624	1 (0,03%)	3.623 (99,97%)	
VHC	Si	723	7 (0,97%)	716 (99,03%)	p < 0,01
	No	9.746	7 (0,07%)	9.739 (99,93%)	
CV detectable		10.264	14 (0,14%)	10.251 (99,87%)	p = 0,66
CV indetectable		145	0 (0%)	145 (100%)	

Hepatocarcinoma y VHC

En cuanto al modelo de regresión de Cox univariante, con un valor de $p < 0,01$ y siendo su $HR = 10,06$ IC 95% (3,5 - 28,88), nos indica que los pacientes con VHC tienen 10,06 veces más riesgo de tener hepatocarcinoma que los que no lo tienen (Figura 7).

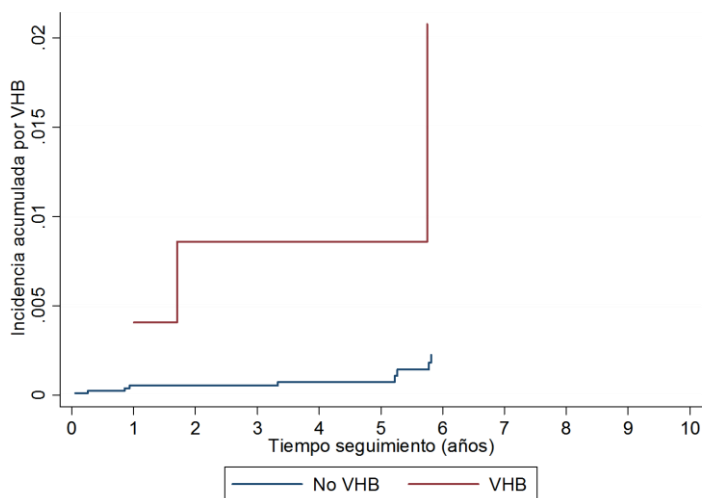
Figura 7. Riesgo de hepatocarcinoma en función de infección por VHC



Hepatocarcinoma y VHB

Los pacientes con VHB tienen 10,01 veces más riesgo de tener hepatocarcinoma que los que no lo tienen (Figura 8).

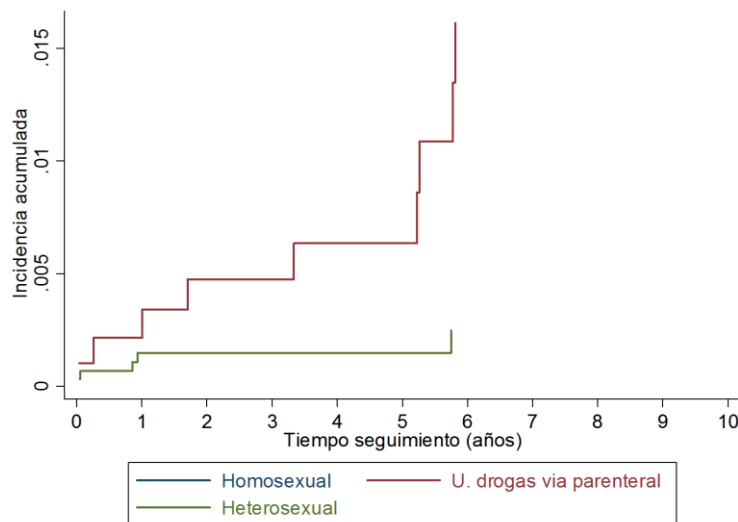
Figura 8. Riesgo de hepatocarcinoma en función de infección por VHB:



Hepatocarcinoma y modo de transmisión

En cuanto al modelo de regresión de Cox univariante, con un valor de $p < 0,01$ y siendo su $HR = 5,36$ IC 95% (1,79 - 15,99), nos indica que los pacientes ADVP tienen 5,36 veces más hepatocarcinoma que los hombres que admitían sexo con mujeres

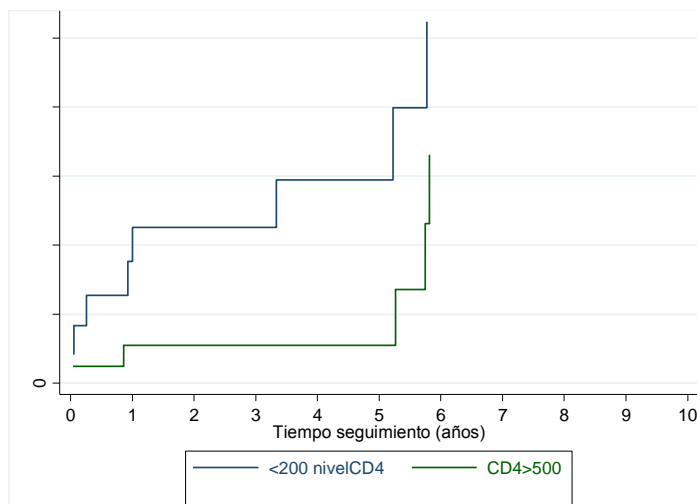
Figura 9. Riesgo de HC en función de modo de infección



Hepatocarcinoma y nivel de CD4

Los pacientes con nivel de $CD4 < 200$ tienen 10,07 veces más riesgo de tener HC que los que tienen $CD4 > 500$.

Figura 10. Riesgo de HC en función de nivel de CD4



El análisis mediante regresión de Cox univariante confirmó la asociación de las variables con el mayor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma (tabla 9):

Tabla 9. Factores asociados con el desarrollo de hepatocarcinoma (análisis de regresión de Cox univariante)

Factores de riesgo		HR	IC	p
VHC vs. no VHC		10,06	3,5 - 28,88	p < 0,01
VHB vs. no VHB		10,01	2,7 - 37,0	p < 0,01
Modo de infección	UDI vs. HSM	5,36	1,79 - 15,99	p < 0,01
Nivel de CD4 al inicio	CD4 < 200 vs. CD4 > 200 vs >500	10,07	1,26 - 80,66	p = 0,03

El análisis multivariante mediante un modelo de regresión de Cox, incluyendo aquellas variables que se habían asociado aparición de TNDS en el análisis univariante mostró que las únicas variables que se asociaron de forma independiente con el desarrollo de hepatocarcinoma durante la evolución fueron el tener VHC y ag HBS positivo (**tabla 9**). Los resultados no variaron tras tener en cuenta la muerte como evento competitivo.

Tabla 9. Factores asociados con el desarrollo de hepatocarcinoma (análisis de regresión de Cox multivariante)

Variable	HR	IC	p
VHC vs. no VHC	15,30	4,79 - 48,82	p < 0.01
VHB vs. no VHB	12,94	3,46 - 45,28	p < 0.01

3.2. Cáncer de pulmón:

Con el objetivo de analizar las posibles variables asociadas a la aparición de cáncer de pulmón, llevamos a cabo un estudio de análisis de supervivencia univariante a través del método de Kaplan-Meier. Las variables asociadas con la aparición de cáncer de pulmón en el análisis univariante fueron la cifra basal de linfocitos T CD4+, ser UDI y más en heterosexuales que en HSH y tener SIDA (tabla 10). Para la edad, como variable continua, utilizamos la prueba t-student, encontrándose una diferencia significativa con una $p < 0,01$, entre la asociación de la mayor edad de los pacientes y la

aparición de dicho cáncer. No hubo cambios cuando se incluyó la muerte como evento competitivo.

Tabla 10. Estudio analítico de los posibles factores de riesgo para el cáncer de pulmón

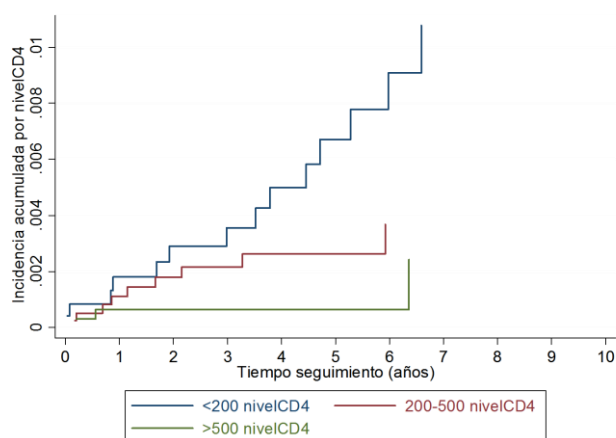
Características		Total	Si	No	p
Sexo	Mujer:	1.745	4 (0,23%)	1.741 (99,77%)	p = 0,5
	Varón:	8.724	23 (0,26%)	8.701 (99,74%)	
Edad media al diagnóstico (años)*		35,3	47,64	35,27	p < 0,01
Modo de infección	HSH	6.042	4 (0,07%)	6.038 (99,93%)	p < 0,01
	UDI	999	7 (0,7%)	992 (99,3%)	
	HSM	3.078	15 (0,49%)	3.063 (99,5%)	
	Otro	104	0 (0%)	104 (100%)	
	Desconocido	246	1 (0,41%)	245 (99,59%)	
SIDA en algún momento	Si	1.601	11 (0,69%)	1.590 (99,31%)	p < 0,01
	No	8.868	16 (0,18%)	8.852 (99,82%)	
HbsAg positivo	Si	340	0 (0%)	340 (100%)	p = 0,3
	No	8.701	24 (0,28%)	8.677 (99,72%)	
Nivel de CD4 al inicio	≤ 200	2.508	14 (0,56%)	2.494 (99,44%)	p < 0,01
	> 200 y < 500	4.242	9 (0,21%)	4.233 (99,79%)	
	≥ 500	3.624	3 (0,08%)	3.621 (99,92%)	
VHC	Si	723	5 (0,69%)	718 (99,31%)	p = 0,09
	No	9.746	22 (0,23%)	9.724 (99,77%)	
CV detectable		10.265	25 (0,24%)	10.240 (99,76%)	p = 0,2
CV indetectable		145	1 (0,69%)	144 (99,31%)	

Test de Long-rank / *t-student

Cáncer de pulmón y el nivel de CD4

En cuanto al modelo de regresión de Cox univariante, con un valor de $p < 0,01$ y siendo su $HR = 5,89$ IC 95% (1,69 - 20,54), nos indica que los pacientes con nivel de $CD4 < 200$ tienen 5,89 veces más de tener cáncer de pulmón que los que tienen $CD4 > 500$. Los de menos de 200 $CD4$ tuvieron un riesgo 2,42 veces mayor que los que tienen $CD4$ entre 200 y 500. ($HR 2,42$ IC 95% 1,04 - 5,60 $p = 0,038$)

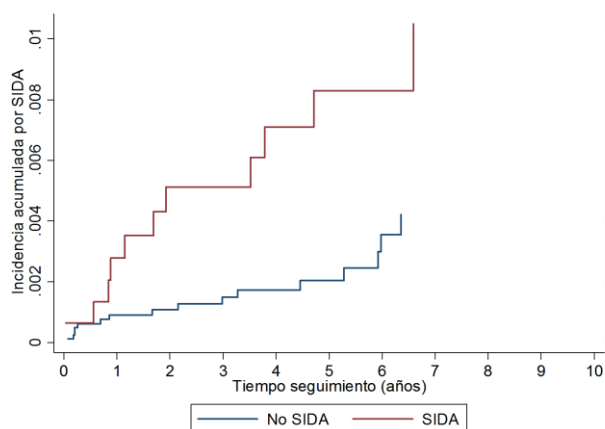
Figura 11. Riesgo de C. de pulmón en función del nivel de CD4



Cáncer de pulmón y SIDA

Con un valor de $p < 0,01$ y siendo su $HR = 3,22$ IC 95% (1,49 - 6,97), nos indica que los pacientes con SIDA tienen 3,22 veces más de tener cáncer de pulmón que los que no lo tienen.

Figura 12. Riesgo de c. de pulmón en función de tener SIDA



Cáncer de pulmón y modo de transmisión

En cuanto al modelo de regresión de Cox univariante, con un valor de $p < 0,01$ y siendo su HR= 8,62 IC 95% (2,51 - 29,53), nos indica que los pacientes ADVP tienen 8,62 veces más cáncer de pulmón que los hombres que admitían sexo con hombres.

Con una $p < 0,01$ y siendo su HR de 6,16 IC 95% (2,04 - 18,61), nos indica que los HSM tienen más cáncer de pulmón que los HSH.

Figura 13. Riesgo de c. de pulmón en función del modo de transmisión

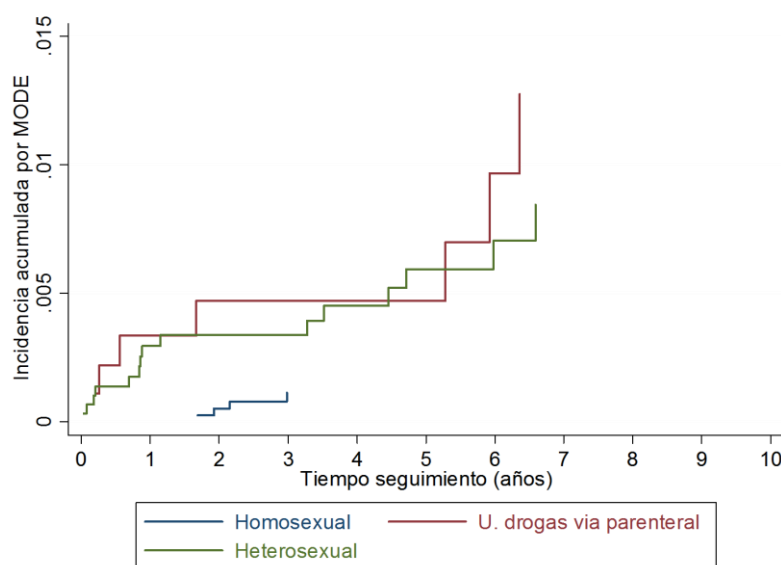


Tabla 11. Datos significativamente estadísticos del análisis univariable del cáncer de pulmón

Factores		HR	IC	p
Edad		1,08	1,0 – 1,12	$p < 0,01$
Nivel de CD4 al inicio	CD4 < 200 vs. 200-500	2,42	1,04 - 5,6	$p = 0,03$
	CD4 < 200 vs. > 500	5,89	1,69 - 20,54	$p < 0,01$
SIDA vs. no SIDA		3,22	1,49 - 6,97	$p < 0,01$
Modo de infección	ADVP vs. HSH	8,62	2,51 - 29,53	$p < 0,01$
	HSM vs. HSH	6,16	2,04 - 18,61	$p < 0,01$

Análisis multivariante

Posteriormente llevamos a cabo un modelo de regresión de Cox multivariante incluyendo aquellas variables que se habían asociado con aparición de cáncer de pulmón en el análisis univariante. Las únicas variables que se asociaron de forma independiente con el desarrollo de cáncer de pulmón durante la evolución fueron la edad, HSM frente a HSH y ADVP frente a HSH (tabla 12). Pero teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo, solo la edad fue estadísticamente significativo (tabla 13).

Tabla 12. Factores asociados con el desarrollo de cáncer de pulmón (análisis de regresión de Cox multivariante)

Factores		HR	IC	p
Edad		1,084	1,05 - 1,12	p < 0,01
Modo de infección	ADVP vs HSH	4,07	1,33 - 12,46	p = 0,014
	HSM vs HSH	9,66	2,8 - 33,29	p < 0,01

Tabla 13. Factores asociados con el desarrollo de cáncer de pulmón teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo

Factores	SHR	IC	p
Edad	1,09	1,06 - 1,12	p < 0,01

3.3. Cáncer anal

La variable asociada con la aparición de C. de ano en el análisis univariante únicamente fue los hombres que reconocieron tener sexo con hombres. Para la edad, no se encontró una diferencia significativa, entre la asociación de la edad de los pacientes y la aparición de dicho cáncer (tabla 14). Hacemos el mismo estudio teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo, y no resultaron diferencias respecto a lo descrito previamente.

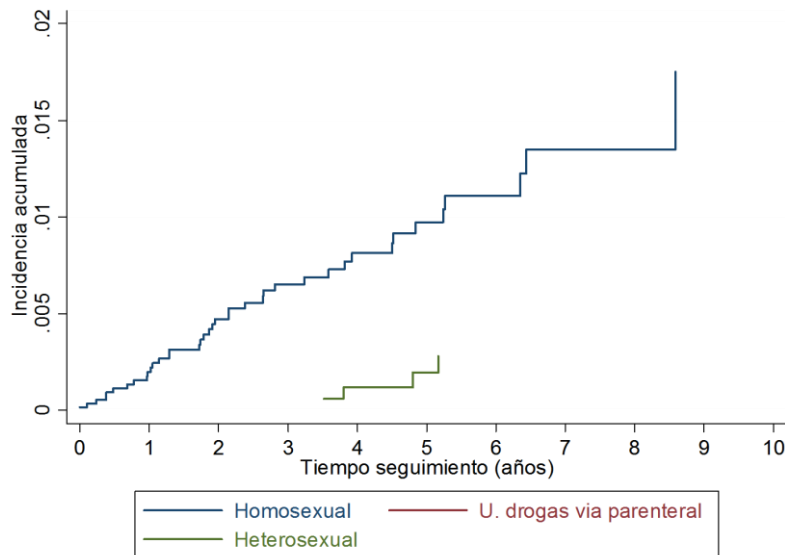
Tabla 14. Estudio analítico de los posibles factores de riesgo para cáncer de ano

Características		Total	Sí	No	p
Sexo	Mujer:	1.745	0 (0%)	1745 (100%)	p < 0,01
	Varón:	8.724	44 (0,5%)	8.680 (99,5%)	
Edad media al diagnóstico (años) *		35,3	34,0	35,3	p = 0,3
Modo de transmisión	HSH	6.042	39 (0,65%)	6.003 (99,35%)	p < 0,01
	UDI	999	0 (0%)	999 (100%)	
	HSM	3.078	4 (0,13%)	3.074 (99,87%)	
	Otro	104	0 (0%)	104 (100%)	
	Desconocido	246	1 (0,41%)	245 (99,59%)	
SIDA en algún momento	Si	1.601	4 (0,25%)	1.597 (99,75%)	p = 0,1
	No	8.868	40 (0,45%)	8.828 (99,55%)	
HBsAg positivo	Si	340	1 (0,29%)	339 (99,71%)	p = 0,7
	No	8.701	40 (0,46%)	8.661 (99,54%)	
Nivel de CD4 al inicio	≤ 200	2.508	12 (0,48%)	2.496 (99,52%)	p = 0,8
	> 200 y < 500	4.242	16 (0,38%)	4.226 (99,62%)	
	≥ 500	3.624	16 (0,44%)	3.608 (99,56%)	
VHC	Si	723	0 (0%)	723 (100%)	p = 0,03
	No	9.746	44 (0,45%)	9.702 (99,55%)	
CV detectable		10.264	44 (0,43%)	10.221 (99,57%)	p = 0,4
CV indetectable		145	0 (0%)	145 (100%)	

Cáncer anal y MODO DE TRANSMISIÓN:

Con una $p < 0,01$ los hombres que admiten tener sexo con hombres tienen 6,06 (IC 95% 2,164476 - 16,9939) veces más cáncer de ano que los HSM.

Figura 14. Riesgo de cáncer de ano en función de modo de transmisión



Cáncer anal y VHC

En cuanto al modelo de regresión de Cox univariante, presentar VHC no se asoció con un riesgo de cáncer de ano estadísticamente significativo.

3.4. Cáncer de útero

En el caso del C. de útero, las variable asociadas con la aparición de dicho cáncer en mujeres en el análisis univariante fueron: la cifra basal de linfocitos T CD4+ y tener SIDA (tabla 15).

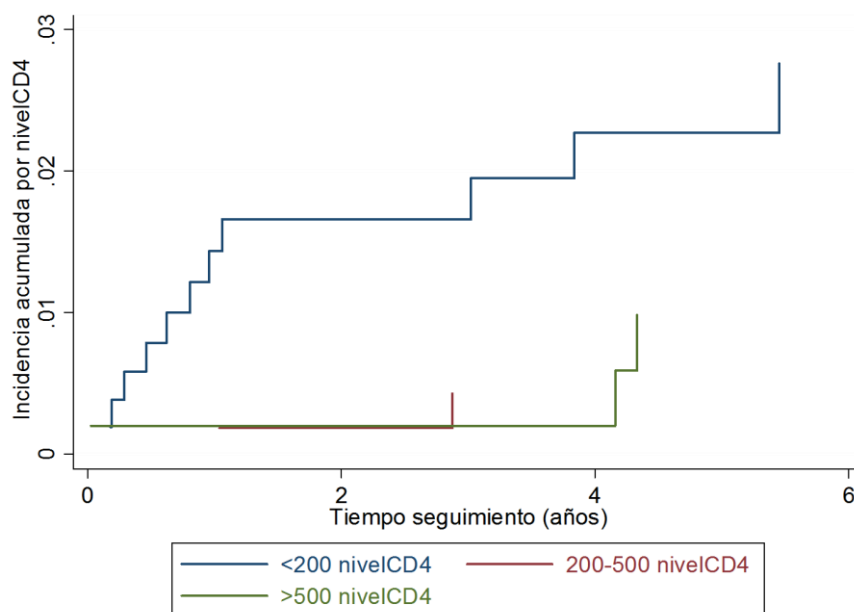
Para la edad, como variable continua, utilizamos la prueba t-student, no encontrándose una diferencia significativa, entre la asociación de la edad de los pacientes y la aparición de dicho cáncer.

Hacemos el mismo estudio teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo, y no resultaron diferencias respecto a lo descrito previamente.

Tabla 15. Factores de riesgo para cáncer de útero en las mujeres de CoRIS.

Características		Total	Si	No	Test de Long-rank /t-student
Edad media al diagnóstico (años)		35,3	35,2	35,3	p = 0,9
Modo de infección	LDI	202	2 (1%)	200 (99%)	p=0.6
	MSH	1466	14 (0,96%)	1452 (99,04%)	
	Otro	24	1 (0,2%)	23 (95,8%)	
	Desconocido	51	0 (0%)	51 (100%)	
SIDA en algún momento	Si	331	8 (2,42%)	323 (97,58%)	p < 0,01
	No	1414	9 (0,64%)	1405 (99,36%)	
HBsAg positivo	Si	49	0 (0%)	49 (100%)	p = 0,4
	No	1540	17 (1,1%)	1523 (98,90%)	
Nivel de CD4 al inicio	≤ 200	548	12 (2,19%)	536 (97,81%)	p < 0,01
	> 200 y < 500	669	2 (0,3%)	667 (99,7%)	
	≥ 500	513	3 (0,58%)	510 (99,42%)	
VHC	Si	173	3 (1,73%)	170 (98,27%)	p = 0,4
	No	1572	14 (0,89%)	1558 (99,11%)	
CV detectable		1688	17 (1,01%)	1671 (98,99%)	p = 0,5
CV indetectable		47	0 (0%)	47(100%)	

Figura 15. Riesgo de cáncer de endometrio en función de nivel de CD4

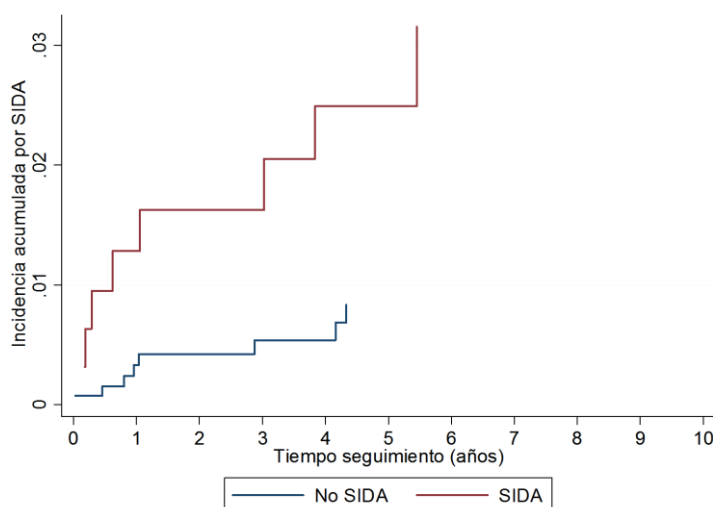


En cuanto al modelo de regresión de Cox univariante, con un valor de $p=0,011$ y siendo su $HR= 5,22$ IC 95% (1,46 - 18,5), nos indica que los pacientes con $CD4 < 200$ tienen 5,22 veces más cáncer de útero que las mujeres con $CD4 > 500$ y con una $p<0,01$, y 9,48 veces más cáncer de útero que los pacientes con $CD4$ entre 250-500 con un IC 95% de 2,12 a 45,56 (tabla 16).

Tabla 16. Datos significativamente estadísticos del análisis univariable del cáncer de útero

Variable		HR	IC	p
Nivel de CD4 al inicio	CD4 < 200 vs. 200-500	9,48	2,12 - 45,56	$p < 0,01$
	CD4 < 200 vs. > 500	5,22	1,46 - 18,5	$p = 0,011$
SIDA vs no SIDA		4,22	1,62-10,99	$p<0,01$

Figura 16. Riesgo de cáncer de endometrio en función de tener o no SIDA:



Los pacientes con SIDA tienen 4,22 veces más cáncer de útero que los que no lo tiene, con una $p < 0,01$ y un IC 95% 1,62 - 10,99 (tabla 16).

Análisis multivariante

En un modelo de regresión de Cox multivariante, las únicas variables que se asociaron de forma independiente con el desarrollo de cáncer de útero durante la evolución fueron los niveles de CD4 (tabla 17). Teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo, saldrían resultados muy similares (tabla 18).

Tabla 17. Factores asociados con el desarrollo de cáncer de útero (análisis multivariante)

Variable		HR	IC	p
Nivel de CD4 al inicio	CD4 < 200 vs. 200-500	9,48	2,12 - 45,56	$p < 0,01$
	CD4 < 200 vs. > 500	5,22	1,46 - 18,5	$p = 0,011$

Tabla 18. Factores asociados con el desarrollo de cáncer de útero teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo

Variable		SHR	IC	p
Nivel de CD4 al inicio	CD4 200-500 vs CD4 <200	0,14	0,32 - 0,62	$p = 0,01$
	CD4 > 500 vs CD4 <200	0,266	0,71 - 0,99	$p = 0,004$

3.5. Linfoma de Hodgkin

Y por último, en el caso del LH, solo se encontró una diferencia significativa, entre la asociación de la edad de los pacientes y la aparición de dicho cáncer (tabla 19).

Hacemos el mismo estudio teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo, y no resultaron diferencias respecto a lo descrito previamente.

Tabla 19. Estudio analítico de los posibles factores de riesgo para LH

Características		Total	Si	No	Test de Long-rank /t-student
Sexo	Mujer	1.745	3 (0,17%)	1.742 (99,83%)	p = 0,1
	Varón	8.724	30 (0,34%)	8.694 (99,66%)	
Edad media al diagnóstico (años)		35,3	40,7	35,3	p < 0,01
Modo de infección	HSH	6.042	18 (0,3%)	6.024 (99,7%)	p = 0,4
	UDI	999	1 (0,1%)	998 (99,9%)	
	HSM	3.078	14 (0,45%)	3.064 (99,55%)	
	Otro	104	0 (0%)	104 (100%)	
	Desconocido	246	0 (0%)	246 (100%)	
SIDA en algún momento	Si	1.601	8 (0,5%)	1.593 (99,5%)	p = 0,3
	No	8.868	25 (0,28%)	8.843 (99,72%)	
HBsAg positivo	Si	340	1 (0,29%)	339 (99,71%)	p = 0,9
	No	8.701	32 (0,37%)	8.669 (99,63%)	
Nivel de CD4 al inicio	≤ 200	2.508	12 (0,48%)	2.496 (99,52%)	p = 0,45
	> 200 y < 500	4.242	12 (0,28%)	4.230 (99,72%)	
	≥ 500	3.624	9 (0,25%)	3.615 (99,75%)	
VHC	Si	723	3 (0,41%)	720 (99,59%)	p = 0,9
	No	9.746	30 (0,31%)	9.716 (99,69%)	
CV detectable		10.264	33 (0,32%)	10.232 (99,68%)	p = 0,5
CV indetectable		145	0 (0%)	145 (100%)	

Tabla 20. Factores asociados con el desarrollo de LH (análisis univariante)

Variable	HR	IC	p
Edad	1,084	1,05 - 1,12	p < 0,01

4. COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL

En el año 2012 se notificaron 215.534 casos de cáncer en España, de los cuales 128.550 ocurrieron en hombres y 86.984 en mujeres. La población española en el año 2011 era de 47.449.565 personas, lo que supone una tasa de incidencia global de 4,54 casos de cáncer por cada 1000 habitantes.

La prevalencia de cáncer a 5 años en España en 2012 era de 581.688 casos, con una tasa de 1.467,6 casos por 100.000 habitantes. La prevalencia a 3 años era de 389.498 casos y a 1 año de 151.257 casos.

En cuanto a los tipos de cáncer más frecuentes en el año 2012 fueron el colorrectal, seguido del de próstata y del de pulmón, con diferencias según el sexo. En mujer fue, por orden de frecuencia el de mama, colorrectal y cuerpo de útero, mientras que en hombres el más frecuente fue el de próstata, seguido del de pulmón y el colorrectal.

El número de pacientes en CoRIS con los diferentes tipos de TNDS, tanto globales como agrupados por sexo o nivel de CD4, se muestran en las figuras 17-20.

Figura 17. Total de neoplasias en CoRIS en general

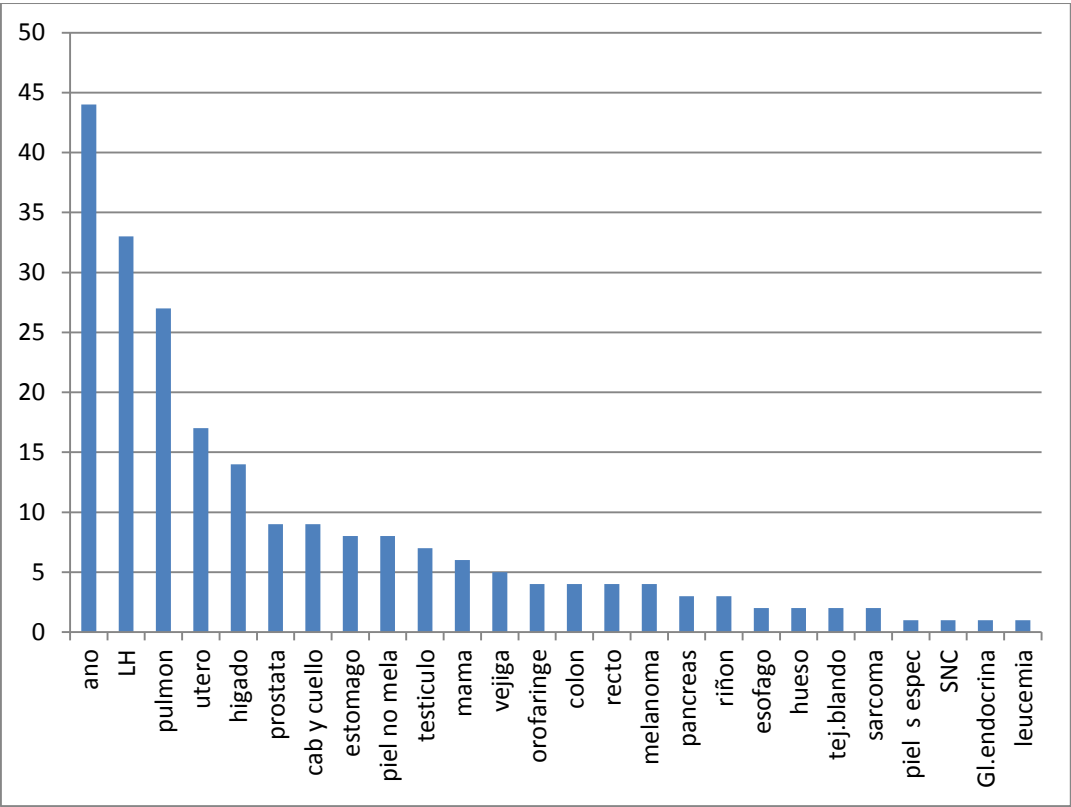


Figura 18. Neoplasias en CoRIS en varones

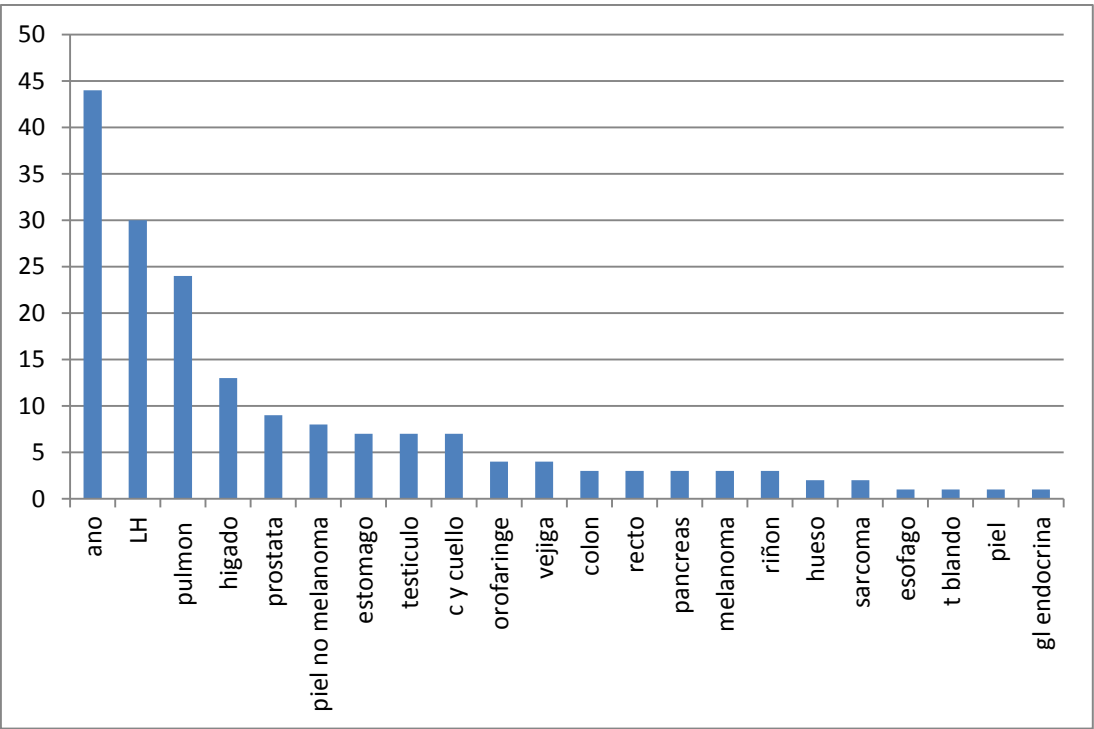


Figura 19. Neoplasias en CoRIS en mujeres

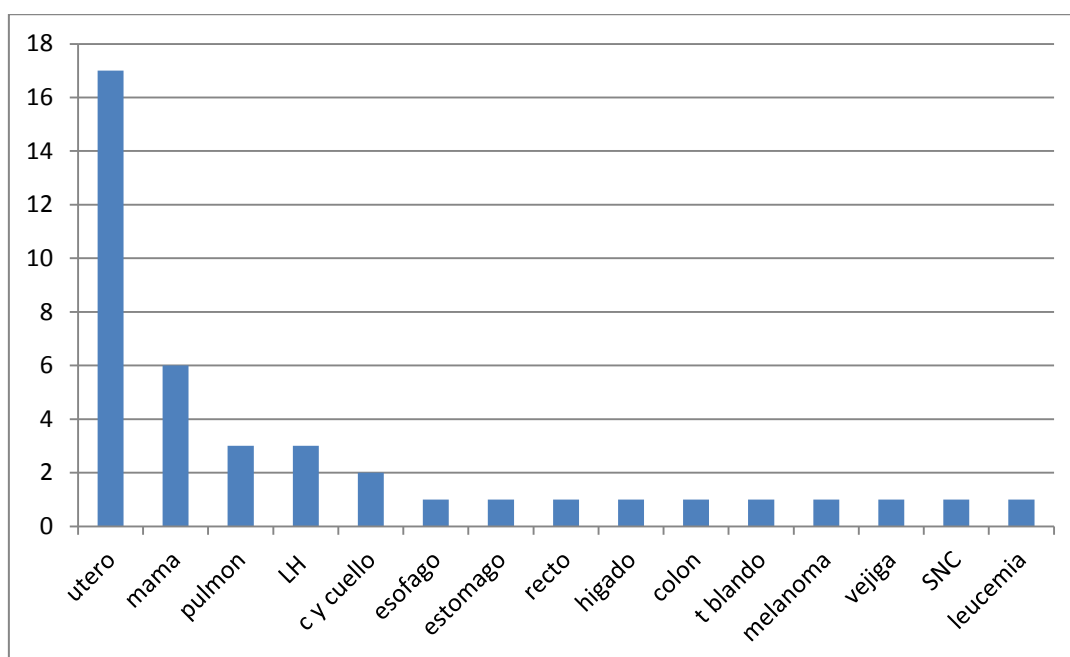
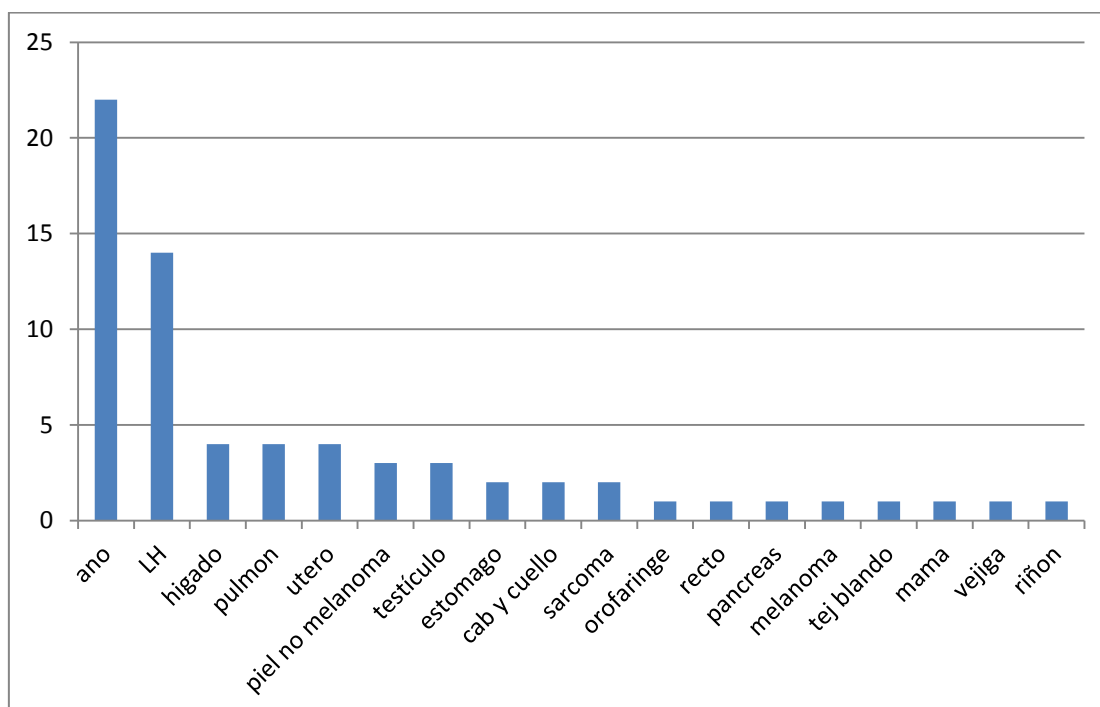


Figura 20. Neoplasias en CoRIS si $CD4 > 200$ y edad entre 25 y 44 años



La tasa de incidencia de TNDs en los pacientes de la CoRIS respecto a la población general se puede comparar en la siguiente **tabla 21**

Tabla 21. Tasa de incidencia de cáncer en CoRIS y en población general (2012)

CoRIS		CoRIS 25-44 años		PG	Población 25-44 años
TI	4,56 (3,90 - 5,30) cánceres/1.000 p-a		3,64 (2,94 - 4,47) cánceres/1.000 p-a		4.55** 1.97**
	<200 CD4	>200 CD4	<200 CD4	>200 CD4	
	6,82* (5,3 - 8,64)	3,66* (2,98 - 4,45)	5,98* (4,21 - 8,25)	2,99* (2,19 - 3,78)	

TI: tasa incidencia, PG: Población general, *cánceres / 1.000 pacientes-año,

**cánceres/1.000 habitantes en 2012

Llama la atención que analizando cada tipo de cáncer, tanto el cáncer de canal anal, como el LH tenían mayores tasas de incidencia que la población general, sin embargo, la tasa de incidencia del de útero y del hepatocarcinoma, eran similares y la de pulmón era incluso mayor en la población general que en la CoRIS (tabla 22).

Tabla 22. Tasa incidencia de cada neoplasia en CoRIS y en población general (165-167)

Tipo de neoplasia	Tasa Incidencia CoRIS	Tasa Incidencia Población general
ANO	121,9 (87,9 : 164,8)	2**
HEPATOCARCINOMA	40,60 (22,2 : 68,2)*	17,8**
PULMON	55,2 (33,2 : 86,1)*	92,0**
ÚTERO	31,9 (15,9 : 57,1)	16,93**
LH	69,7 (44,6 : 103,7)*	6,6**

*cánceres / 100.000 pacientes-año, **Cánceres /100.000 personas-año

En España 2012 hubo 102.762 muertes por cáncer, siendo de éstos 63.579 hombres y 39.183 mujeres. Según los últimos datos publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) el 31 de enero de 2014, los tumores fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos responsables de 27,5 de cada 100 defunciones, superior incluso a lo que supone la mortalidad por cáncer en los pacientes de CoRIS (21,6%).

5. EFECTO DE UNA INTERVENCIÓN: EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE TNDS AL AUMENTAR EL RECuento DE CD4.

La tasa de incidencia (casos por mil pacientes-año) de TNDS en los pacientes que al entrar en CoRIS tenían un recuento de CD4 menor de 200 fue de 6,82 (5,30-8,64). La incidencia posterior varió en función de la recuperación inmunológica. Entre los pacientes que conseguían subir el recuento de CD4 a más de 200, la tasa de incidencia de TNDS no se modificaba significativamente con una tasa de 5,93 (4,48 - 7,70). Sin embargo, en los que persistían a lo largo de la evolución con un recuento de CD4 menor de 200, la tasa de incidencia de TNDS ascendía a 21,52 (10,74 - 38,51). Resultados similares se obtuvieron agrupando los pacientes por edad. Agrupando a los pacientes por tipo de neoplasia, en los casos de cáncer de canal anal y cáncer de pulmón, no se encontraron diferencias significativas al aumentar los CD4 ni aumentó la TI a pesar de que los pacientes persistiesen con niveles de CD4 por debajo de 200. En el caso del hepatocarcinoma disminuyó la TI al aumentar los CD4, pero no se modificó en los que persistían con CD4 menor a 200. En el cáncer de útero, los pacientes que persistían con CD4 menor a 200 tenían mayor TI, en cambio, ésta TI disminuía en los pacientes que conseguían subir los CD4 a mayor de 200. En el caso del LH la TI era mayor en los pacientes que permanecieron con CD4 menor de 200. (**Figura 21 y tabla 23**)

Figura 21. Cambio en las Tasas de Incidencia de TNDS en función de la evolución de los CD4:

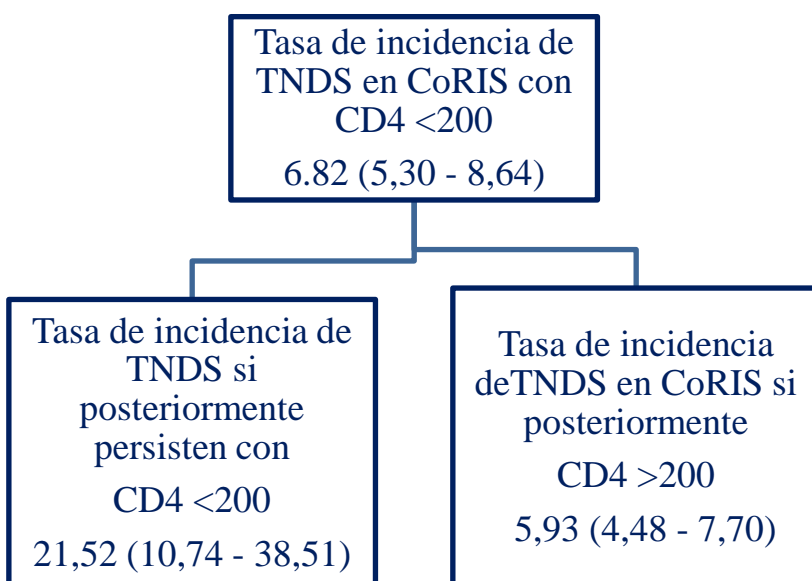


Tabla 23. Tasas de Incidencia global y de cada TNDS por separado en función de la evolución de los CD4

Grupo de pacientes	Estado inicial	2. Tasa de incidencia de TNDS en CoRIS	3. Evolución	4. Tasa de incidencia de TNDS en CoRIS
1	Tasa de incidencia global de TNDS en CoRIS: CD4 <200	6,82 (5,30:8,64)	TI de TNDS si posteriormente persisten con CD4 <200	21,52 (10,74:38,51)
			TI de TNDS en CoRIS si posteriormente alcanzan CD4 >200	5,93 (4,48: 7,70)
2	TI global de TNDS en CoRIS: CD4 <200 y edad >44 años	10,18 (6,82:14,63)	TI de TNDS si posteriormente persisten con CD4 <200	44,01 (16,15:95,79)
			TI de TNDS en CoRIS si posteriormente alcanzan CD4 >200	8,49 (5,38:12,74)
3	TI global de TNDS en CoRIS: CD4 <200 y edad 25-44 años	5,94 (4,1:8,2)	TI de TNDS si posteriormente persisten con CD4 <200	15,7 (5,11: 36,1)
			TI de TNDS en CoRIS si posteriormente alcanzan CD4 >200	5,21 (3,54:7,40)
4	TI de cáncer de ANO en CoRIS: CD4 <200	121,1 (62,5: 211,5)	TI de TNDS si posteriormente persisten con CD4 <200	-
			TI de TNDS en CoRIS si posteriormente alcanzan CD4 >200	127,2 (64 : 222,1)
5	TI de cáncer de HEPATOC. en CoRIS: CD4 <200	876 (378,2 : 7726,1)	TI de TNDS si posteriormente persisten con CD4 <200	782 (213 : 2003,3)
			TI de TNDS en CoRIS si posteriormente alcanzan CD4 >200	42,4 (11,5 : 108,5)
6	TI de cáncer de PULMÓN en CoRIS: CD4 <200	111 (55,4 : 198,5)	TI de TNDS si posteriormente persisten con CD4 <200	78,26 (21,3 : 200,3)
			TI de TNDS en CoRIS si posteriormente alcanzan CD4 >200	74,2 (29,8 : 152:8)
7	TI de cáncer de ÚTERO en CoRIS: CD4 <200	80,7 (34,8 : 159)	TI de TNDS si posteriormente persisten con CD4 <200	1369,5 (550 : 2821,6)
			TI de TNDS en CoRIS si posteriormente alcanzan CD4 >200	10,6 (13 : 59)
8	TI de cáncer de LH en CoRIS: CD4 <200	70,6 (28,4 : 145,5)	TI de TNDS si posteriormente persisten con CD4 <200	1369,5 (550 : 2821,6)
			TI de TNDS en CoRIS si posteriormente alcanzan CD4 >200	-

V. DISCUSIÓN

Las neoplasias malignas son, hoy por hoy, una de las principales causas de hospitalización y muerte en la población infectada por el VIH, como consecuencia del aumento en la esperanza de vida. La incidencia de las TNDS se ha incrementado en los últimos años oscilando entre el 4,3-14,9 por mil personas año (48). Hay pocos estudios, y con resultados contradictorios, sobre la incidencia, pronóstico y factores de riesgo asociados a la aparición de cada tipo de cáncer.

Estos argumentos nos motivaron a llevar a cabo un estudio para ampliar el conocimiento en este campo. A nuestro juicio es muy necesario obtener información específica en este grupo de pacientes en los que la esperanza de vida está aumentando gracias al uso universal del TAR.

El estudio fue observacional y retrospectivo, obtenido de la Cohorte de la Red de Investigación de SIDA, CoRIS. La cohorte comenzó el reclutamiento en enero de 2004 y mantiene la contratación de seguimiento activo hasta ahora. A los efectos de este análisis, utilizamos los datos de la última actualización de la cohorte en mayo 2015. Se recogieron variables demográficas y relacionadas con la infección por VIH.

A propósito de las variables de desenlace, nosotros consideramos como variable primaria, la aparición de neoplasias no definitorias de sida. En su análisis, tuvimos en cuenta a la muerte como riesgo competitivo. Es importante resaltar este punto dado que actualmente se considera obligatorio considerar los riesgos competitivos cuando se llevan a cabo estudios de análisis de supervivencia en los que la aparición de algunos eventos secundarios (también denominados eventos competitivos), modifica la aparición del evento principal del estudio. La situación más clara se da cuando el evento competitivo es la muerte, porque cuando esta tiene lugar, es imposible que se produzca el evento de interés.

Se incluyeron en el estudio un total de 10.469 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; más de la mitad de ellos eran hombres que admitían tener sexo con hombres, todos comenzaron a recibir tratamiento antirretroviral tras el diagnóstico del VIH. Un 15,3 % habían padecido con anterioridad a la inclusión en la cohorte, una enfermedad definitoria de sida. Y casi un cuarto de ellos tenían un nadir de CD4 menor a 200.

Plantearé la discusión siguiendo los objetivos que nos marcamos en el trabajo

1. Incidencia de neoplasias

La incidencia de los TNDS se ha incrementado en los últimos años. En nuestro estudio, la tasa de incidencia fue de 4,56 (IC 95%: 3,90-5,3) por mil pacientes año, en el rango de lo reportado en estudios previos. Del mismo modo, los TNDS más frecuentes en nuestro estudio son similares a los de otras series en países diferentes. Los TNDS más frecuentes han sido por orden: cáncer del canal anal, linfoma de Hodgkin, cáncer de pulmón, útero y por último el carcinoma hepatocelular. En general, los TNDS más frecuentes descritos en la literatura son el linfoma de Hodgkin (LH), el cáncer de pulmón (CP), el carcinoma hepatocelular (HC) y el cáncer del canal anal (CCA) (59).

2. Factores de riesgo asociados

Tras una mediana de seguimiento de más de 3 años pudimos demostrar que las dos únicas variables que se asociaron de manera independiente, en el estudio multivariable, con el desarrollo de tumores no definitorios de SIDA (TNDS) fueron el nadir de CD4 y la edad.

En nuestro estudio hemos objetivado una mayor aparición de TNDS con el nivel nadir de CD4 tanto teniendo menos de 200 respecto a tener entre 200-500, como entre 200-500 y tener más de 500, lo que apoya la hipótesis de que la inmunodeficiencia también afecta a este tipo de cánceres en general. No existe un solo factor responsable de la aparición de neoplasias no definitorias de sida, en los pacientes con infección por VIH. El origen es multifactorial, y dentro de los posibles mecanismos implicados en su génesis hay que considerar, aparte del propio VIH, la inmunodepresión que su presencia genera, sin olvidar otros factores que afectan también a la población general como es la replicación de otros virus con capacidad oncogénica o la presencia de tóxicos. Es de sobra conocida la asociación entre determinados tipos de cáncer como el SK y el recuento de CD4 bajo, pero aún hay controversias entre los resultados obtenidos en estudios que relacionan la aparición de TNDS con los niveles de CD4 bajos (82, 75).

El aumento de incidencia del cáncer a mayor edad está en consonancia con estudios previos. La infección por VIH está caracterizada por una coexistencia paradójica de la inmunodeficiencia, provocada por la infección del VIH y el agotamiento de las células CD4, y la activación crónica sistémica, tanto de la inmunidad innata y adaptativa con inflamación crónica resultante. La activación inmune crónica

provoca el agotamiento progresivo de los recursos inmunes asociado con: la involución del timo, la alteración de la hematopoyesis, la fibrosis del tejido linfático, la alteración del recambio y apoptosis de las células T, y un exceso de células T de memoria defectuosas por acortamiento de los telómeros. Esta disfunción inmune imita el proceso de envejecimiento— inmunosenescencia, probablemente el causante del mayor riesgo de cáncer asociado con el envejecimiento.

Aparte de los factores asociados a la infección por VIH y el impacto de la edad, la presencia de algunos factores ambientales se han demostrado también asociados a la mayor incidencia de algunos tipos de neoplasias. Las personas infectadas por VIH tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo para el desarrollo de algunas neoplasias, como el tabaquismo. Desgraciadamente, algunos factores de riesgo no se encuentran recogidos en CoRIS por lo que no se ha podido demostrar esta asociación. Solo la presencia de virus hepatotropos se ha podido constatar como el principal factor de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma.

3. Mortalidad asociada

Estudiamos también la mortalidad en estos pacientes. Hubo un total de 80 muertes producidas por TNDS de un total de 371 (21,6%). Las neoplasias se sitúan como la segunda causa de muerte global y la primera como causa única en los pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral adecuado en nuestro país. Solo el SIDA globalmente le supera (41,5% de todas las muertes) y la tercera causa (infecciones diversas no definitorias de SIDA) se sitúa a gran distancia en porcentaje de muertes durante el periodo de estudio (7%). Los datos coinciden con los de estudios previos (5). En concreto en nuestro estudio, hubo 7,94 veces más muertes en los pacientes con TNDS que en los que no tenían ninguna neoplasia.

4. Estudio particular de los TNDS más frecuentes.

a. Hepatocarcinoma

Un TNDS frecuente en nuestra cohorte ha sido el hepatocarcinoma (HC), siendo el quinto en frecuencia, teniendo mayor riesgo los pacientes con VHC y/o VHB. Los pacientes con VHC tenían 10,06 veces más CHC que los VHC negativos, y los

pacientes con ag Australia del VHB presente tenían 10,01 veces más CHC que los que lo tenían negativo. Esto está en consonancia con otros estudios como en el multicéntrico con una cohorte italiana incluyendo 13.388 pacientes con VIH desde 1998, donde el cáncer de hígado fue clasificado como el TNDS más frecuente (114), siendo factores de riesgo tener hepatitis viral tanto por el VHC como VHB, similar a nuestro estudio. Aunque el abuso de alcohol se ha identificado como un factor de riesgo adicional en otros estudios, no pudimos disponer de este dato para su análisis.

En el análisis univariante, no siendo confirmado en el multivariante, los pacientes con CD4 menor a 200 tenían 10,07 veces más HC que los que tenían más de 500. Esto en parte concuerda con lo reportado en la literatura donde la inmunosupresión inducida por el VIH podría acelerar la fibrosis hepática y aumentar el riesgo de desarrollar HC (102). Además la apoptosis de los hepatocitos parece estar promovida por la regulación al alza del factor de necrosis tumoral (TNF) por la proteína de superficie gp120 del VIH (123). Otro factor que podría agravar el daño hepático es el tratamiento antirretroviral que se sabe que tienen algún efectos hepatotóxico directo (124), pero no fue el tema de nuestro estudio.

En cuanto al HC y el modo de transmisión, los pacientes que admitían haber adquirido la infección por el uso de drogas intravenosas tenían 5,36 veces más CHC que a los que se les clasificó como los hombres que reconocían tener sexo con mujeres y por lo tanto que no eran ADVP. El análisis multivariable, sin embargo, lo identificó como una variable de confusión. Es probable que el uso de drogas parenterales se asocie de modo importante con otros factores de riesgo bien conocidos para el CHC, como la coinfección por VHC y VHB, así como el mayor consumo de alcohol.

b.Pulmón

En nuestro estudio fue la primera causa de muerte de las producidas por TNDS, aumentando a mayor a edad, demostrando a su vez una incidencia de muerte más alta en los pacientes que presentaron cáncer de pulmón. Esto coincide con lo descrito en la población general siendo uno de los TNDS más frecuentes en pacientes VIH y es la causa principal de muerte por cáncer en éstos pacientes, según un registro poblacional de EEUU (94).

Como hemos dicho anteriormente, en la CoRIS a mayor edad, había más cáncer de pulmón, en concordancia con otros estudios que demostraron que la edad media de diagnóstico es de unos 15 años antes en pacientes VIH, que en personas VIH-negativas (95). Este riesgo es, además, significativo para todos los subtipos de neoplasia (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células pequeñas). El sexo masculino es el más afectado en otros estudios, aunque en nuestra cohorte no había diferencias significativas entre hombres y mujeres.

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de pulmón y la prevalencia del tabaco entre las personas VIH-positivas es mayor que en la población en general(96-98). Como hemos admitido previamente, en nuestro estudio no pudimos estudiar esta relación por no tener recogido el consumo de tabaco en nuestros pacientes. Se identificó, como relación indirecta, que los pacientes UDI tenían 8,62 veces más cáncer de pulmón que los hombres que admitían sexo con hombres, en probable relación con el bien conocido mayor consumo de tabaco en esta población. Deberían hacerse más estudios para clarificar esta asociación, puesto que al hacer el estudio multivariante teniendo la muerte en cuenta como evento competitivo, no se mostraron diferencias estadísticamente significativas.

La inmunosupresión causada por el VIH, la disfunción del sistema inmune y la inflamación crónica, probablemente tienen influencia en la carcinogénesis de este tipo de tumores. Sin embargo, en nuestro estudio, si observamos que los pacientes con nadir de CD4 menos a 200 tienen 5,89 veces más cáncer de pulmón que los que tienen más de 500 CD4 y 2,42 veces más que los que tienen entre 200 y 500. A su vez, los pacientes que tenían SIDA en nuestro estudio tenían 3,22 veces más éste cáncer que los que no habían llegado a dicho estadio de la enfermedad. Sin embargo en el análisis multivariable fue la edad la única que presentó diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a lo descrito en la literatura sobre la relación del nadir de CD4 y la duración de la inmunosupresión con el aumento de riesgo de desarrollar cáncer de pulmón hay controversias. Un gran cohorte americana analizando 37.294 personas infectadas por el VIH demostró que el VIH parece ser un factor de riesgo para el cáncer de pulmón, pero no encontró una asociación del cáncer de pulmón con CD4 bajos (105).

c.Ano

El cáncer de canal anal, incluyendo en la definición las displasias de alto grado, es el más frecuente en nuestra cohorte, no asociándose tener dicho cáncer con una mayor mortalidad. Los hombres que admitían tener sexo con hombres tenían 6,06 veces más cáncer de ano que los que tenían relaciones con mujeres. Es bien conocido que el cáncer de canal anal afecta principalmente a los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, con una media de edad de 45 a 50 (136).

En nuestro estudio no había una relación estadísticamente significativa dependiente de si tenían diagnóstico de SIDA, en función del nivel nadir de CD4 ni con CV detectable, en contraposición a que es bien conocido que en pacientes con un recuento de células T CD4 bajo, se ha asociado con una reducción del aclaramiento de la infección anal por VPH y mayor desarrollo de lesiones precancerosas.

d.Útero

En nuestro estudio, tenían más cáncer cuanto menor fuese la cifra basal de linfocitos T CD4+, y aquellos que llegaban al estadio de SIDA, siendo estadísticamente significativo en el análisis multivariante, solo el nadir de CD4 bajo. Como hemos dicho anteriormente, hay controversia en los diferentes estudios, si la población con VIH tiene más cáncer de útero o menos respecto a la población sin VIH. Se desconoce por lo tanto, si la inmunodepresión afectaría a éste tipo de cáncer. No encontramos una diferencia significativa, entre la asociación de la edad de los pacientes y la aparición de dicho cáncer.

En nuestro estudio no se ha asociado tener cáncer de útero con una mayor mortalidad.

e.Linfoma de Hodgkin

A mayor edad de los pacientes estudiados, se observó que presentaban más LH, con una incidencia de muerte más alta en dichos pacientes.

En pacientes inmunodeprimidos, el linfoma de Hodgkin (LH) se produce con más frecuencia que en la población general, de la misma edad, y algunos estudios mostraron que las personas infectadas por el VIH tienen 10 veces más riesgo de desarrollar LH que las VIH-negativas (128). El LH en pacientes VIH tiene peculiaridades en comparación con cómo se presenta en población VIH negativa, por

ejemplo, tiene un comportamiento más agresivo y peor pronóstico. No hemos podido estudiar la asociación con el Virus de Epstein Barr (VEB) porque no estaba recogido en la CoRIS pero es de sobra conocido en la literatura que existe una frecuente asociación de éste tipo de cáncer con el VEB (80% -100%), lo que indica que el VEB representa un importante factor implicado en la patogénesis del LH.

5. Comparación con la población general

En la era del tratamiento antirretroviral de combinación, los pacientes infectados por VIH, incluso recibiendo tratamiento y con un nadir de CD4 mayor a 200, presentan mayor riesgo de neoplasias que la población general de edad similar. La tasa de incidencia de TNDS en la CoRIS fue de 4,56 (3,9 – 5,3) cánceres por cada 1.000 pacientes año, similar a la población general, pero esto no es posible compararlo dado que la edad media de la CoRIS era de 35,3 (RIQ 27,7-41,1) años. Sin embargo, es más factible comparar el aumento de la tasa de incidencia de los pacientes de la CoRIS de 25 a 44 años siendo ésta de 3,64 (2,94 – 4,47) pacientes-año comparado con la población general con el mismo rango de edad en los que la tasa de incidencia (TI) de cáncer era menor con 1,97 cánceres cada 1.000 habitantes en concreto en 2011. En nuestra cohorte la TI de neoplasias en pacientes con nadir de CD4 por encima de 200 y edades comprendidas entre los 25 y 44 años, fue de 2,99 (2,19 – 3,78) cada 1.000 pacientes año, algo superior a la observada en la población general de similar edad en el año 2011, siendo ésta de 1,97 cánceres por cada 1.000 habitantes en dicho año.

Hubo diferencias importante en algunos tumores específicos. En la CoRIS el cáncer más frecuente fue el de ano, seguido del de pulmón, hígado, dejando en cuarto puesto el de próstata y descendiendo hasta el noveno puesto el de colon, con solo 4 casos. En cambio en la población general, en el año 2012, el cáncer más frecuente en España fue el colorrectal, seguido del de próstata y del de pulmón, siendo esto diferente si lo separamos por sexos.

En nuestra cohorte, como hemos dicho previamente, el cáncer de colon presentó una baja incidencia. El cáncer de colon tan frecuente en la población general, no lo es tanto en la población con VIH. A pesar de que los pacientes con VIH tienen más tendencia a presentar pólipos en colon, la incidencia de éste cáncer no aumenta en dicha

población; se ha postulado que el hecho de que necesiten, por otras causas, realizarse mayor número de colonoscopias pueda contribuir a esta menor incidencia.

Dividiéndolo por sexos en el varón el primero fue el de ano, seguido de LH y en tercer lugar el de pulmón., mientras que en la población general en hombres el más frecuente fue el de próstata, seguido del de pulmón y el colorrectal. Es de sobra conocido el mayor riesgo de cáncer de canal anal, coincidiendo con lo descrito en la literatura, existiendo mayor riesgo entre HSH. El cáncer de próstata, en varones de la CoRIS, baja al quinto puesto con 9 casos en nuestra cohorte, también coincidiendo con otros estudios publicados y descritos previamente, donde el cáncer de próstata en pacientes VIH tenían menor incidencia comparándolos con la población general. Cabe destacar la alta incidencia en nuestra cohorte de cáncer de pulmón e hígado, probablemente asociado a la alta incidencia de coinfectados por el VHC e VHB para el caso del hepatocarcinoma y muy probablemente, aunque no se haya recogido, la alta incidencia de fumadores como factor de riesgo para el cáncer de pulmón.

En cuanto a las mujeres, el más frecuente fue el de útero, seguido del de mama y posteriormente el de pulmón, siendo en la población general por orden de frecuencia el de mama, colorrectal y cuerpo de útero. Esto puede explicarse, sabiendo que el cáncer de mama es menos frecuente en esta población, como hemos explicado con anterioridad(157). En este caso, el cáncer de colon descendió al sexto puesto con solo 1 caso en nuestra cohorte.

6. Efecto de la evolución del recuento de CD4 tras el inicio de TAR sobre la incidencia de TNDS.

Otra pregunta que nos hicimos fue si los pacientes que son diagnosticados con CD4 menor a 200, van a tener siempre altas tasas de Incidencia de TNDS o si al comenzar el TARGA y conseguir aumentar los CD4 conseguirían disminuir dicho riesgo. Lo que hemos encontrado es que las Tasas de Incidencia de los TNDS persiste similar a pesar de conseguir que los CD4 asciendan, sin embargo, en los pacientes que persisten con CD4 bajos, esa TI se dispara hasta 21,52 (10,74 – 38,51) cada 1.000 paciente-año.

Agrupando a los pacientes por tipo de neoplasia, en los casos de cáncer de canal anal y cáncer de pulmón, no se encontraron diferencias significativas al aumentar los CD4 ni aumentó la TI a pesar de que los pacientes persistiesen con niveles de CD4 por debajo de 200. En el caso del hepatocarcinoma disminuyó la TI al aumentar los CD4, pero no se modificó en los que persistían con CD4 menor a 200. En el cáncer de útero, los pacientes que persistían con CD4 menor a 200 tenían mayor TI, en cambio, ésta TI disminuía en los pacientes que conseguían subir los CD4 a mayor de 200. En el caso del LH la TI era mayor en los pacientes que permanecieron con CD4 menor de 200.

7. Fortalezas y limitaciones del estudio.

La fortaleza de nuestro estudio radica en el importante número de pacientes incluidos en la cohorte, con representatividad nacional, y el adecuado seguimiento de los mismos. CoRIS es una cohorte bien establecida en la que se incluyen centros de todo el territorio español, con centros y pacientes proporcionales al número de pacientes declarados al registro nacional de SIDA. Los datos de los pacientes se incluyen prospectivamente y son sometidos a controles de calidad. Sin duda alguna, las conclusiones que se extraen del análisis de los pacientes incluidos en CoRIS ofrecen evidencia rigurosa sobre los problema analizados y son aplicables al conjunto de la realidad española.

La principal limitación del estudio es la ausencia de datos relacionados con factores ambientales que son bien conocidos como factores de riesgo para el desarrollo de algunas neoplasias. En concreto, la ausencia de datos sobre tabaquismo, consumo de alcohol o coinfección por el virus de Epstein-Barr impiden analizar su contribución a algunos tipos de cáncer. Su inclusión en el análisis podría haber modificado algunas conclusiones. Por otro lado, están incluidas las displasias de alto grado en la definición de cáncer de canal anal. Esto ha contribuido a sobreestimar la incidencia de este tipo de cáncer, aunque es improbable que haya afectado el análisis de los factores de riesgo asociados. En la actualización más reciente de CoRIS se ha eliminado las displasias como una forma de cáncer anal.

VI. CONCLUSIONES

1. Las neoplasias no definitorias de sida son una complicación frecuente en los pacientes infectados por VIH en tratamiento antirretroviral incluidos en CoRIS. Afecta al 2% de los pacientes, con una incidencia global de 4,6 nuevos cánceres por 1000 pacientes año.
2. Las neoplasias no definitorias de sida son también una causa importante de mortalidad. Son la segunda causa global (después del conjunto de entidades que definen sida) y la primera como causa única. A distancia, la siguen las infecciones no definitorias de sida.
3. Entre los tumores más frecuentes predominan aquellos relacionados con etiología infecciosa. En orden de frecuencia han sido el cáncer de canal anal (incluyendo displasias de alto grado), linfoma de Hodgkin, cáncer de pulmón, de útero y el hepatocarcinoma. Estas cinco entidades suponen dos tercios de todas las neoplasias diagnosticadas durante el periodo de estudio.
4. Como factores de riesgo comunes para el desarrollo de neoplasias hemos identificado la edad y el recuento de linfocitos T CD4+ antes de iniciar el tratamiento antirretroviral.
5. Existen factores específicos que de modo independiente aumentan el riesgo de neoplasias particulares. Entre los que se han podido analizar, hemos identificado la coinfección por VHC y VHB para el desarrollo de hepatocarcinoma.
6. Globalmente, la incidencia de neoplasias en la población de CoRIS no es superior a la de la población general. Sin embargo, cuando el análisis se limita a población joven existe un riesgo desproporcionado en la población con infección por VIH respecto a la población general. Esta diferencia es más marcada en los pacientes que inician tratamiento con importante inmunodepresión, pero se mantiene también en pacientes con inmunidad más conservada.
7. El tratamiento antirretroviral solo tiene un efecto parcialmente beneficioso en disminuir el riesgo de desarrollo de neoplasias. La no recuperación de la cifra de CD4 con el TAR conduce a un riesgo muy elevado de desarrollar neoplasias, superior al que tienen los pacientes con niveles semejantes de inmunodepresión basal que recuperan, aunque sea parcialmente, la inmunidad.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. 2017; Available from: <http://www.who.int/hiv/data/en/>.
2. msssi. 2017; Available from: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio2014.pdf.
3. epidemiología. Available from: <http://epidemiologiamolecular.com/comorbilidades-mortalidad-pacientes-infectados-vih-era-targa/>.
4. Franco AD, Zambrano IN, Fernández IM, Santa-Olalla DM, Silveira RS. Características clinicoepidemiológicas de los pacientes con infección por VIH/sida a partir del conjunto mínimo básico de datos (CMDDB). Años 1999-2002.
5. Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucci M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* (London, England). 2009;23(13):1743.
6. Hsu DC, Sereti I, Ananworanich J. Serious Non-AIDS events: Immunopathogenesis and interventional strategies. *AIDS research and therapy*. 2013;10(1):29.
7. Collaboration ATC. Causes of death in HIV-1—infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(10):1387-96.
8. Kowalska J, Angus B, Neuhaus J. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. 2010.
9. Aberg JA. Cardiovascular complications in HIV management: past, present, and future. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2009;50(1):54.
10. Uysal S, Tuncel Basoglu M, Boydak B, Gokengin D. [Dyslipidemia and cardiovascular risk assessment in HIV-positive patients]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017 Mar;45(2):145-52.
11. Costa LA, Almeida AG. Cardiovascular disease associated with human immunodeficiency virus: a review. *Rev Port Cardiol*. 2015 Jul-Aug;34(7-8):479-91.
12. Gresele P, Falcinelli E, Sebastiano M, Baldelli F. Endothelial and platelet function alterations in HIV-infected patients. *Thromb Res*. 2012 Mar;129(3):301-8.
13. Costa LA, Almeida AG. Cardiovascular disease associated with human immunodeficiency virus: A review. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. 2015;34(7):479-91.
14. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED, Spatz ES, Olubajo B, Nasir K, et al. HIV/HCV coinfection and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2017 May 14.
15. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, Benning L, Jacobson LP, Lazar J, et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS*. 2008 Aug 20;22(13):1615-24.
16. Sabin C, Worm S, Weber R, editors. Do thymidine analogues, abacavir, didanosine and lamivudine contribute to the risk of myocardial infarction? The D: A: D study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008.
17. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clinical infectious diseases*. 2011;53(1):84-91.
18. Zhao H, Goetz MB. Complications of HIV infection in an ageing population: challenges in managing older patients on long-term combination antiretroviral therapy. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(6):1210-4.
19. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:49-63.
20. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sørensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(12):1625-31.

21. Glass T, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza P, Rickenbach M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV - infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV medicine*. 2006;7(6):404-10.
22. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):702-10.
23. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D: A: D) study. *Diabetes care*. 2008;31(6):1224-9.
24. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(10):1179-84.
25. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J, et al. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *Aids*. 2007;21(13):1739-45.
26. Spagnuolo V, Galli L, Poli A, Salpietro S, Gianotti N, Piatti P, et al. Associations of statins and antiretroviral drugs with the onset of type 2 diabetes among HIV-1-infected patients. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 07;17(1):43.
27. Brar I, Shuter J, Thomas A, Daniels E, Absalon J. A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-Infected antiretroviral-naïve individuals versus individuals in the National Health and Nutritional Examination Survey cohort. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;45(1):66-71.
28. Samaras K. Prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in HIV-1 infection treated with combined antiretroviral therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;50(5):499-505.
29. Group DCoAEoA-HDS. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study. *Archives of internal medicine*. 2006;166(15):1632.
30. Group DCoAEoA-HdS. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D: A: D Study. *Aids*. 2010;24(10):1537-48.
31. Lodwick RK, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Tyrer M, Bhagani S, et al. Stability of antiretroviral regimens in patients with viral suppression. *Aids*. 2008;22(9):1039-46.
32. Shi L, Qin E, Zhou J, Zhao J, Nie W, Jiang T, et al. HIV and HCV Co-Culture Promotes Profibrogenic Gene Expression through an Epimorphin-Mediated ERK Signaling Pathway in Hepatic Stellate Cells. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158386.
33. Pembroke T, Deschenes M, Lebouche B, Benmassaoud A, Sewitch M, Ghali P, et al. Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis. *J Hepatol*. 2017 May 18.
34. Longenecker CT, Scherzer R, Bacchetti P, Lewis CE, Grunfeld C, Shlipak MG. HIV viremia and changes in kidney function. *AIDS (London, England)*. 2009;23(9):1089.
35. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *Aids*. 2010;24(11):1667-78.
36. Unsal AB, Mattingly AS, Jones SE, Purdy JB, Reynolds JC, Kopp JB, et al. Effect of Antiretroviral Therapy on Bone and Renal Health in Young Adults Infected with HIV in Early Life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 22.
37. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *Aids*. 2006;20(17):2165-74.
38. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;51(5):554-61.
39. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with

nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *Aids*. 2009;23(7):817-24.

40. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *Aids*. 2009;23(11):1297-310.

41. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(10):1591-601.

42. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *Jama*. 2004;292(2):191-201.

43. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *Aids*. 2004;18(7):1029-36.

44. Womack J, Goulet J, Gibert C, Brandt C, Mattocks K, Rimland D, et al., editors. HIV-infection and fragility fracture risk among male veterans. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2010.

45. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large US healthcare system. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(9):3499-504.

46. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals The Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*. 2004;63(5):822-7.

47. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. 2011;25(14).

48. Masiá M, Padilla S, Alvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27(2):181-9.

49. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017 Jan;12(1):6-11.

50. de expertos de GeSIDA P. Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitorios de sida e infección por el VIH Enero 2014. 2014.

51. Shiels MS, Althoff KN, Pfeiffer RM, Achenbach CJ, Abraham AG, Castilho J, et al. HIV Infection, Immunosuppression, and Age at Diagnosis of Non-AIDS-Defining Cancers. *Clin Infect Dis*. 2017 Feb 15;64(4):468-75.

52. Zucchetto A, Suligoi B, De Paoli A, Pennazza S, Polesel J, Bruzzone S, et al. Excess Mortality for Non-AIDS Defining Cancers among People with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(9):1099-101.

53. López C, Masiá M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. Muertes por enfermedades no asociadas directamente con el sida en pacientes con infección por el VIH: un estudio de 14 años (1998-2011). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015.

54. Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2004 Jul 15;101(2):317-24.

55. Grande E, Zucchetto A, Suligoi B, Grippo F, Pappagallo M, Virdone S, et al. Multiple cause-of-death data among people with AIDS in Italy: a nationwide cross-sectional study. *Popul Health Metr*. 2017 May 18;15(1):19.

56. Zucchetto A, Virdone S, Taborelli M, Grande E, Camoni L, Pappagallo M, et al. Non-AIDS-Defining Cancer Mortality: Emerging Patterns in the Late HAART Era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Oct 01;73(2):190-6.

57. Martinez E, Larrousse M, Gatell JM. Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs? *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Feb;22(1):28-34.

58. Farahani M, Mulinder H, Farahani A, Marlink R. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2017 Jun;28(7):636-50.
59. Sida PdEdPNseSydGdEd. Documento de consenso sobre la asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(2):99. e1-. e14.
60. Agarwal L, Agarwal A. Epidemiological trends of cancers in AIDS patients. *HIV & AIDS Review*. 2014;13(1):6-9.
61. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Annals of internal medicine*. 2008;148(10):728-36.
62. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2009;52(5):611.
63. Petoumenos K, Hui E, Kumarasamy N, Kerr SJ, Choi JY, Chen Y-MA, et al. Cancers in the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD): a retrospective analysis of risk factors. *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13(1):51.
64. Dhir AA, Sawant SP. Malignancies in HIV: the Indian scenario. *Curr Opin Oncol*. 2008 Sep;20(5):517-21.
65. Mbulaiteye SM, Bhatia K, Adebamowo C, Sasco AJ. HIV and cancer in Africa: mutual collaboration between HIV and cancer programs may provide timely research and public health data. *Infectious agents and cancer*. 2011;6(1):16.
66. Tanon A, Jaquet A, Ekouevi DK, Akakpo J, Adoubi I, Diomande I, et al. The spectrum of cancers in West Africa: associations with human immunodeficiency virus. 2012.
67. Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo Á, et al. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *European Journal of cancer*. 2007;43(6):1085-91.
68. Palacios R, Pascual J, Cabrera E, Lebrón JM, Guerrero-León MA, del Arco A, et al. Lung cancer in HIV-infected patients. *International journal of STD & AIDS*. 2013;0956462413499317.
69. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, Jover F, Delgado-Fernández M, Galindo MJ, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clinical infectious diseases*. 2013;56(1):143-50.
70. Ortega MEV. Tumores no definitivos de sida o el gigante dormido: actualización. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31(5):319-27.
71. Cremer KJ, Spring SB, Gruber J. Role of human immunodeficiency virus type 1 and other viruses in malignancies associated with acquired immunodeficiency disease syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*. 1990;82(12):1016-24.
72. Group DCoAEoA-HDS. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS (London, England)*. 2008;22(16):2143.
73. Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off. *AIDS research and human retroviruses*. 2012;28(9):1000-6.
74. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS (London, England)*. 2009;23(1):41.
75. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS (London, England)*. 2008;22(7):841.
76. Costagliola D. Risk of cancers in HIV infection. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013;31(5):275.
77. Cobucci RNO, Lima PH, de Souza PC, Costa VV, de Mesquita Cornetta MdC, Fernandes JV, et al. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS

cancers among patients with HIV/AIDS: A systematic review. *Journal of infection and public health*. 2015;8(1):1-10.

78. Vajdic CM, van Leeuwen MT. What types of cancers are associated with immune suppression in HIV? Lessons from solid organ transplant recipients. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2009;4(1):35-41.

79. Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, Crothers K, Justice AC. HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. *Current opinion in oncology*. 2012;24(5):506.

80. Armah KA, McGinnis K, Baker J, Gibert C, Butt AA, Bryant KJ, et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clinical infectious diseases*. 2012;55(1):126-36.

81. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, Asmuth DM, Gandhi RT, Rodriguez BA, et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(3):350-61.

82. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet*. 2007;370(9581):59-67.

83. Li P, Tian C, Ge N, Wang H, Liu L, Lou F, et al. Premature senescence of T cells in long-term survivors of renal transplantation. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;407(3):599-604.

84. Bruyand M, Thiébaut R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Saso AJ, Mercié P, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clinical infectious diseases*. 2009;49(7):1109-16.

85. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2011;20(12):2551-9.

86. Kesselring A, Gras L, Smit C, van Twillert G, Verbon A, de Wolf F, et al. Immunodeficiency as a risk factor for non-AIDS-defining malignancies in HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2011 Jun 15;52(12):1458-65.

87. Guiguet M, Boue F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009 Dec;10(12):1152-9.

88. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009 Aug 24;23(13):1743-53.

89. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*. 2008 Oct 18;22(16):2143-53.

90. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Saso AJ, Mercie P, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 01;49(7):1109-16.

91. Bruyand M, Dabis F, Vandenhende MA, Lazaro E, Neau D, Leleux O, et al. HIV-induced immune deficiency is associated with a higher risk of hepatocarcinoma, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 1998-2008. *J Hepatol*. 2011 Nov;55(5):1058-62.

92. Bohlius J, Schmidlin K, Boue F, Fatkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4(+) T-cell lymphocytes. *Blood*. 2011 Jun 09;117(23):6100-8.

93. Brugnaro P, Morelli E, Cattelan F, Petrucci A, Panese S, Esemé F, et al. Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World J Virol.* 2015;4(3):209-18.
94. Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. *Clinical Infectious Diseases.* 2010;51(8):957-62.
95. Mani D, Aboulafia DM. Lung Cancer in HIV Infection. *Cancers in People with HIV and AIDS: Springer;* 2014. p. 301-11.
96. Burkhalter JE, Springer CM, Chhabra R, Ostroff JS, Rapkin BD. Tobacco use and readiness to quit smoking in low-income HIV-infected persons. *Nicotine & Tobacco Research.* 2005;7(4):511-22.
97. Control CfD, Prevention. Vital signs: current cigarette smoking among adults aged ≥ 18 years--United States, 2005-2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2011;60(35):1207.
98. Flanders WD, Lally CA, Zhu B-P, Henley SJ, Thun MJ. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption results from cancer prevention study II. *Cancer research.* 2003;63(19):6556-62.
99. Kiderlen TR, Siehl J, Hentrich M. HIV-Associated Lung Cancer. *Oncol Res Treat.* 2017;40(3):88-92.
100. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS.* 2012 May 15;26(8):1017-25.
101. Shiels MS, Cole SR, Mehta SH, Kirk GD. Lung cancer incidence and mortality among HIV-infected and HIV-uninfected injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Dec;55(4):510-5.
102. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Lang J-M, Rosenthal E, Costagliola D, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *The lancet oncology.* 2009;10(12):1152-9.
103. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer.* 2010 Nov 15;116(22):5306-15.
104. Clifford GM, Lise M, Franceschi S, Egger M, Bouchardy C, Korol D, et al. Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. *Br J Cancer.* 2012 Jan 31;106(3):447-52.
105. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS (London, England).* 2012;26(8):1017.
106. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *Aids.* 2007;21(2):207-13.
107. Rengan R, Mitra N, Liao K, Armstrong K, Vachani A. Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1203-9.
108. Bedimo R, Chen RY, Accortt NA, Raper JL, Linn C, Allison JJ, et al. Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients: 1989-2002. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 01;39(9):1380-4.
109. Berretta M, Cappellani A, Di Benedetto F, Lleshi A, Talamini R, Canzonieri V, et al. Clinical presentation and outcome of colorectal cancer in HIV-positive patients: a clinical case-control study. *Onkologie.* 2009 Jun;32(6):319-24.
110. O'Neill TJ, Nguemo JD, Tynan AM, Burchell AN, Antoniou T. Risk of Colorectal Cancer and Associated Mortality in HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017 Aug 01;75(4):439-47.

111. Hamada Y, Nagata N, Nishijima T, Shimbo T, Asayama N, Kishida Y, et al. Impact of HIV infection on colorectal tumors: a prospective colonoscopic study of Asian patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Mar 01;65(3):312-7.
112. Berretta M, Zanet E, Basile F, Ridolfo AL, Di Benedetto F, Bearz A, et al. HIV-positive patients with liver metastases from colorectal cancer deserve the same therapeutic approach as the general population. *Onkologie*. 2010;33(4):203-4.
113. Dika IE, Harding JJ, Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma in patients with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017 Jan;12(1):20-5.
114. Gotti D, Raffetti E, Albini L, Sighinolfi L, Maggiolo F, Di Filippo E, et al. Survival in HIV-infected patients after a cancer diagnosis in the cART Era: results of an italian multicenter study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94768.
115. Hernandez MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011 Nov;6(6):478-82.
116. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011 Mar;8(1):12-22.
117. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl):S138-45.
118. Gras L, de Wolf F, Smit C, Prins M, van der Meer JT, Vanhommerig JW, et al. Changes in HIV RNA and CD4 cell count after acute HCV infection in chronically HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Apr 15;68(5):536-42.
119. Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, et al. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS*. 2008 Oct 18;22(16):2135-41.
120. Kramer JR, Kowalkowski MA, Duan Z, Chiao EY. The effect of HIV viral control on the incidence of hepatocellular carcinoma in veterans with hepatitis C and HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Apr 01;68(4):456-62.
121. Gjaerde LI, Shepherd L, Jablonowska E, Lazzarin A, Rougemont M, Darling K, et al. Trends in Incidences and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma and Other Liver Events in HIV and Hepatitis C Virus-coinfected Individuals From 2001 to 2014: A Multicohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 15;63(6):821-9.
122. Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, Wang C, Ozkok D, Mosoian A, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):612-22.
123. Babu CK, Suwansrinon K, Bren GD, Badley AD, Rizza SA. HIV induces TRAIL sensitivity in hepatocytes. *PLoS One*. 2009;4(2):e4623.
124. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *Jama*. 2000;283(1):74-80.
125. Berretta M, Garlassi E, Cacopardo B, Cappellani A, Guaraldi G, Cocchi S, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: check early, treat hard. *Oncologist*. 2011;16(9):1258-69.
126. Di Benedetto F, Tarantino G, Ercolani G, Baccarani U, Montalti R, De Ruvo N, et al. Multicenter italian experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Oncologist*. 2013;18(5):592-9.
127. Carbone A, Gloghini A, Caruso A, De Paoli P, Dolcetti R. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis. *Int J Cancer*. 2017 Mar 15;140(6):1233-45.
128. Grulich AE, Li Y, McDonald A, Correll PK, Law MG, Kaldor JM. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *Aids*. 2002;16(8):1155-61.

129. Spina M, Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Berretta M, Tirelli U. Hodgkin's disease in patients with HIV infection. *Advances in hematology*. 2010;2011.
130. Sorigue M, Garcia O, Tapia G, Baptista MJ, Moreno M, Mate JL, et al. HIV-infection has no prognostic impact on advanced-stage Hodgkin lymphoma. *AIDS*. 2017 Jun 19;31(10):1445-9.
131. Olszewski AJ, Castillo JJ. Outcomes of HIV-associated Hodgkin lymphoma in the era of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016 Mar 13;30(5):787-96.
132. Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, Rubio R, Valencia E, Mahillo B, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008;47(4):422-8.
133. Zanet E, Berretta M, Martellotta F, Cacopardo B, Fisichella R, Tavio M, et al. Anal cancer: Focus on HIV-positive patients in the HAART-era. *Curr HIV Res*. 2011 Mar;9(2):70-81.
134. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4360-6.
135. Richel O, Van Der Zee RP, Smit C, De Vries HJ, Prins JM. Brief Report: Anal Cancer in the HIV-Positive Population: Slowly Declining Incidence After a Decade of cART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Aug 15;69(5):602-5.
136. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer*. 2010 Jul 27;103(3):416-22.
137. Bertisch B, Franceschi S, Lise M, Vernazza P, Keiser O, Schoni-Affolter F, et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2013 Sep 15;178(6):877-84.
138. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg*. 2006 Aug;76(8):715-7.
139. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Sep 20;92(18):1500-10.
140. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):1026-34.
141. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, Ganesan A, Weintrob A, Barthel RV, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS*. 2010 Feb 20;24(4):535-43.
142. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev*. 2008 Nov;17(6):545-54.
143. Conley L, Bush T, Darragh TM, Palefsky JM, Unger ER, Patel P, et al. Factors associated with prevalent abnormal anal cytology in a large cohort of HIV-infected adults in the United States. *J Infect Dis*. 2010 Nov 15;202(10):1567-76.
144. Chiao EY, Hartman CM, El-Serag HB, Giordano TP. The impact of HIV viral control on the incidence of HIV-associated anal cancer. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Aug 15;63(5):631-8.
145. Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F, Lemarchand N, Bauer P, Hennequin C, et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Aug 15;30(4):414-21.
146. Linam JM, Chand RR, Broudy VC, Liu KC, Back AL, Lin EH, et al. Evaluation of the impact of HIV serostatus, tobacco smoking and CD4 counts on epidermoid anal cancer survival. *Int J STD AIDS*. 2012 Feb;23(2):77-82.

147. Martinez E, Milinkovic A, Buira E, de Lazzari E, Leon A, Larrousse M, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med.* 2007 May;8(4):251-8.
148. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Satter E, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, et al. Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med.* 2009 Jun 22;169(12):1130-8.
149. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 16;97(6):425-32.
150. Olsen CM, Knight LL, Green AC. Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre- and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2014;9(4):e95096.
151. Zhao H, Shu G, Wang S. The risk of non-melanoma skin cancer in HIV-infected patients: new data and meta-analysis. *Int J STD AIDS.* 2016 Jun;27(7):568-75.
152. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet.* 2002 Feb 09;359(9305):497-8.
153. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008 Feb 22;319(5866):1096-100.
154. Becker JC, Houben R, Ugurel S, Trefzer U, Pfohler C, Schrama D. MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients. *J Invest Dermatol.* 2009 Jan;129(1):248-50.
155. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Klein DB, Horberg MA, et al. Prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing among HIV-positive and HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 Aug 15;66(5):495-502.
156. Dutta A, Uno H, Holman A, Lorenz DR, Gabuzda D. Racial differences in prostate cancer risk in young HIV-positive and HIV-negative men: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control.* 2017 Jul;28(7):767-77.
157. Hessol NA, Napolitano LA, Smith D, Lie Y, Levine A, Young M, et al. HIV tropism and decreased risk of breast cancer. *PLoS One.* 2010 Dec 16;5(12):e14349.
158. Shim JS, Rao R, Beebe K, Neckers L, Han I, Nahta R, et al. Selective inhibition of HER2-positive breast cancer cells by the HIV protease inhibitor nelfinavir. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Oct 17;104(20):1576-90.
159. Cubasch H, Joffe M, Hanisch R, Schuz J, Neugut AI, Karstaedt A, et al. Breast cancer characteristics and HIV among 1,092 women in Soweto, South Africa. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jul;140(1):177-86.
160. Parameswaran L, Taur Y, Shah MK, Traina TA, Seo SK. Tolerability of chemotherapy in HIV-infected women with breast cancer: are there prognostic implications? *AIDS Patient Care STDS.* 2014 Jul;28(7):358-64.
161. Sutton L, Guenel P, Tanguy ML, Rio B, Dhedin N, Casassus P, et al. Acute myeloid leukaemia in human immunodeficiency virus-infected adults: epidemiology, treatment feasibility and outcome. *Br J Haematol.* 2001 Mar;112(4):900-8.
162. Gard GB, McNally OM, Mulvany NJ, Bernshaw DM, Narayan K, Torresi J, et al. First reported case of endometrial carcinoma in association with HIV infection. *Int J Gynecol Cancer.* 1999 May;9(3):259-63.
163. Goedert JJ, Schairer C, McNeel TS, Hessol NA, Rabkin CS, Engels EA. Risk of breast, ovary, and uterine corpus cancers among 85,268 women with AIDS. *Br J Cancer.* 2006 Sep 04;95(5):642-8.
164. Mbulaiteye SM, Katabira ET, Wabinga H, Parkin DM, Virgo P, Ochai R, et al. Spectrum of cancers among HIV-infected persons in Africa: the Uganda AIDS-Cancer Registry Match Study. *Int J Cancer.* 2006 Feb 15;118(4):985-90.

165. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quiros JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017 Jul;19(7):799-825.
166. ; Available from: <http://www.rticc.org/docs/noticias/la-situacion-del-cancer-en-espana-informe-2015-area-de-epidemiologia-ambiental-y-cancer-centro-nacional-epidemiologia-isciii.pdf>
167. Sendagorta E, Herranz P, Guadalajara H, Zamora FX. [Early detection of anal intraepithelial neoplasia in high-risk patients]. Actas Dermosifiliogr. 2011 Dec;102(10):757-65.

